

Aus dem Institut für Medizinische Psychologie
in Frankfurt am Main

Magnetenzephalographie-Studien zu antizipatorischen Aktivitäten im auditorischen Kurzzeitgedächtnis

Vom Fachbereich Biologie der Technischen Universität Darmstadt
zur
Erlangung des akademischen Grades
eines Doctor rerum naturalium
genehmigte Dissertation

von

Diplom Biologin
Maria Katharina Rieder
aus Darmstadt

1. Referent: Prof. Dr. Ralf A.W. Galuske
2. Referent: Prof. Dr. Jochen Kaiser
3. Referent: Prof. Dr. Bodo Laube

Tag der Einreichung: 04.02.2014
Tag der mündlichen Prüfung: 28.03.2014
Darmstadt 2014
D 17

Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Werk einer einzelnen Person, deshalb möchte ich mich an dieser Stelle bei allen Menschen bedanken, die mich in dieser aufregenden und schönen Zeit begleitet und tatkräftig unterstützt haben.

An erster Stelle möchte ich mich bei Prof. Dr. Jochen Kaiser für seine stete Unterstützung und die engagierte freundliche Betreuung bedanken. Durch die Anfertigung meiner Doktorarbeit am Institut für Medizinische Psychologie sowie die Teilnahme an verschiedenen nationalen und internationalen Konferenzen, ermöglichte er es mir, faszinierende Einblicke in die Welt der Hirnforschung zu erlangen. Für diese wertvollen Erfahrungen und die zahlreichen Anregungen und Ideen, die mir halfen, die oftmals unerwarteten Ergebnisse zu interpretieren, möchte ich mich sehr herzlich bedanken. Mein Dank gilt außerdem Prof. Dr. Ralf A.W. Galuske, der mir bereits während der Diplomarbeit und nun als Doktorvater mit seinem wertvollen akademischen Rat stets zur Seite stand.

Benjamin Rahm möchte ich dafür danken, dass er mich in die Geheimnisse der Magnetenzephalographie eingeführt und es zudem geschafft hat, Begeisterung für die Programmiersprache Matlab zu wecken. Außerdem möchte ich mich bei Benjamin Rahm sowie bei Prof. Dr. Jochen Kaiser dafür bedanken, dass sie mich zu der Verfassung eines Review-Artikels ermutigt haben. Durch ihre tatkräftige Unterstützung und mit Hilfe ihres umfassenden Fachwissens, kann ich mit Stolz auf eine erfolgreiche Publikation zurückblicken.

Dr. Cornelius Abel danke ich herzlich für die unermüdliche Hilfsbereitschaft bei der Programmierung der Stimulationssequenzen und der anschließenden Datenauswertung. Er hat mich in vielfältiger Weise unterstützt und motiviert und nicht zuletzt durch die zahlreichen konstruktiven Gespräche und bereichernden Tipps zum Gelingen der vorliegenden Dissertation beigetragen. Auch Saskia Helbling möchte ich dafür danken, dass sie sich zusammen mit mir der zeitintensiven Auswertung und Interpretation überraschender Ergebnisse gestellt hat. Für stets wichtigen fachlichen Input und kreativen methodischen Diskussionsbeiträgen, möchte ich an dieser Stelle auch Prof. Dr. Michael Wibral danken, der mir zudem die Möglichkeit gab, an einer seiner spannenden Publikationen mitzuwirken.

Für die tolle gemeinschaftliche Atmosphäre auf der Arbeit, möchte ich mich bei allen „IMPlern“ ganz herzlich bedanken. Ich blicke zurück auf viele wertvolle wissenschaftliche Gespräche und schöne gemeinsame Stunden im Garten, in denen auch persönliche Anliegen nie zu kurz kamen. Vielen Dank an Anna Wittekindt, Benjamin Peters, Christoph Bledowski, Jason Chan, Jasper van den Bosch, Linda Heinemann, Marcus Naumer, Maren Schmidt-Kassow, Petra Esch-Pohl und Yavor Yalachkov.

Großer Dank gilt auch meinen beiden Ex-Diplomarbeitkolleginnen und unverzichtbaren Freundinnen Kirsten Geider und Katharina Schmitz, die sich ebenfalls der Herausforderung einer Doktorarbeit gestellt haben. Sie wussten immer genau, wo der Schuh drückt und hatten immer ein offenes Ohr und motivierende Worte. Danke!

Vielen Dank auch an alle meine „Darmstädter“ Freunde und „Pfälzer“ Verwandten, die mich durch ihre neugierigen Fragen inspiriert und mich häufig zum Lachen gebracht haben.

Eine herausragende Stellung in jeglicher Hinsicht nehmen mein Freund Thomas Scherf und meine lieben Eltern Ulrike und Fredy sowie meine Geschwister Alexander, Judith und Markus ein. Ohne Ihre Liebe, Kraft und Motivation wäre diese Arbeit nicht zu dem Werk geworden, welche sie heute ist. Danke, dass ihr immer an mich geglaubt und mich fortwährend in allem, was ich tat, unterstützt habt.

Inhaltsverzeichnis

1	ZUSAMMENFASSUNG	1
2	EINLEITUNG	5
2.1	Das auditorische System – Vom Ohr zum auditorischen Kortex	6
2.1.1	Bau und Funktion des Ohrs	7
2.1.2	Die Hörbahn- Zentralnervöse Verarbeitung.....	8
2.1.3	Frequenz- und Intensitätswahrnehmung.....	10
2.1.4	Räumliches Hören	11
2.1.5	Struktur und Organisation des auditorischen Kortex.....	12
2.1.5.1	Verarbeitungspfade des auditorischen Kortex – Tiermodell	18
2.1.5.2	Verarbeitungspfade des auditorischen Kortex – beim Menschen	20
2.2	Funktionelle Bildgebung - Magnetenzephalographie als Methode der Wahl	25
2.2.1	MEG - Aufbau und Funktion.....	27
2.2.2	Darstellung der MEG-Signale - Topographie und Dipolanalyse	32
2.2.3	Quellenrekonstruktion – inverses Problem	33
2.3	Techniken der MEG-Datenanalyse	36
2.3.1	Ereigniskorrelierte Felder.....	36
2.3.2	Oszillatorische Aktivität – Zeitreihenanalysen spektraler Aktivität	38
2.3.3	Einteilung in Frequenzbänder	41
2.4	Definition der Gammaband –Oszillationen	42
2.4.1	Funktionelle Bedeutung des Gammabandes	43
2.4.2	Gammaband-Aktivität und Verhalten	45
2.5	Das Kurzzeitgedächtnis	48
2.5.1	Auditorisches Kurzzeitgedächtnis und Gammaband-Aktivität.....	51
2.6	Antizipatorische oszillatorische Aktivität	52
2.7	Zielsetzung & Hypothesen.....	56
3	ERSTE STUDIE: ANTIZIPATORISCHE AKTIVITÄTEN BEI DER KURZZEITGEDÄCHTNISVERARBEITUNG VON GERÄUSCHLOKALISATIONEN UND GERÄUSCHMUSTERN IN SEPARATEN AUFGABENBLÖCKEN	57
3.1	Einleitung.....	57
3.2	Material & Methoden	58
3.2.1	Versuchspersonen.....	58
3.2.2	Prozedur & Stimulusmaterial	59
3.2.3	Datenakquisition	62
3.2.4	Strukturelles MRT	63
3.3	Datenanalyse - Vorverarbeitung	64
3.3.1	Verhaltensdaten.....	65

3.3.2	Zeit-Frequenz-Analyse & Clusterstatistik auf der Sensorebene.....	65
3.3.3	Zeit-Frequenz-Analysen auf der Quellenebene	67
3.3.4	Korrelationsanalyse.....	68
3.4	Ergebnisse.....	69
3.4.1	Verhaltensdaten.....	69
3.4.2	Zeit-Frequenz-Analyse & Clusterstatistik auf der Sensorebene.....	69
3.4.2.1	Lateralisationsaufgabe vs. passive Bedingung (LAT - PASS-Kontrast)	71
3.4.2.2	Frequenzaufgabe vs. passive Bedingung (FREQ - PASS-Kontrast)	76
3.4.3	Zeit-Frequenz-Analysen auf der Quellenebene	78
3.4.4	Korrelation der Antwortgenauigkeit mit der Beta-Amplitude	83
3.5	Diskussion.....	87
3.5.1	Verhaltensdaten.....	87
3.5.2	Aktivitäten auf Sensorebene.....	88
3.5.3	Korrelation der Antwortgenauigkeit mit der Beta-Amplitude	91
3.5.4	Aktivitäten in der Quellenebene	92
3.5.5	Kritik & Ausblick	95
4	ZWEITE STUDIE: ANTIZIPATORISCHE AKTIVITÄTEN BEI DER KURZZEITGEDÄCHTNISVERARBEITUNG VON GERÄUSCHLOKALISATIONEN UND GERÄUSCHMUSTERN BEI RANDOMISierter AUFGABENDARBIETUNG.....	97
4.1	Einleitung.....	97
4.2	Material & Methoden	98
4.2.1	Versuchspersonen.....	98
4.2.2	Prozedur.....	99
4.2.3	Generierung der Stimuli.....	102
4.2.4	Stimulusmaterial und Anpassung der Schwierigkeiten.....	102
4.2.5	Datenakquisition.....	104
4.2.6	Strukturelles MRT	105
4.3	Datenanalyse - Vorverarbeitung	105
4.3.1	Verhaltensdaten.....	107
4.3.2	Zeit-Frequenz-Analyse auf der Sensorebene	107
4.3.2.1	Analyse des Gammabandes von 50-65 Hz - hypothesengetriebene Analyse.....	109
4.3.2.2	Analyse des Gammabandes von 40-100 Hz ohne Vorannahmen.....	111
4.3.3	Zeit-Frequenz-Analysen auf der Quellenebene	112
4.4	Ergebnisse.....	113
4.4.1	Verhaltensdaten.....	113
4.4.2	Zeit-Frequenz-Analysen auf der Sensorebene	114
4.4.2.1	Analyse des Gammabandes von 50-65 Hz - hypothesengetriebene Analyse.....	115
4.4.2.2	Analyse des Gammabandes von 40-100 Hz - ohne konkrete Vorannahmen	122
4.4.3	Zeit-Frequenz-Analysen auf der Quellenebene	127
4.5	Diskussion.....	131

4.5.1	Verhaltensdaten.....	131
4.5.2	Aktivitäten der Sensor-und Quellenebene	133
5	ALLGEMEINE DISKUSSION	143
5.1	Unterschiede bzw. Vor- und Nachteile der zwei Studiendesigns	143
5.2	Schlussfolgerung & Ausblick.....	147
6	LITERATUR.....	150
7	INTERNETQUELLEN.....	169
8	ANHANG.....	170
8.1	Probandeninformation: Erste Studie	170
8.1.1	Allgemeines Informationsblatt	170
8.1.2	Versuchsanleitung Match – Erste Seite.....	172
8.1.3	Versuchsanleitung Non-Match – Erste Seite.....	173
8.1.4	Versuchsanleitung Match / Non-Match – Zweite Seite	174
8.1.5	Einverständniserklärung	175
8.2	Probandeninformation: Zweite Studie	177
8.2.1	Allgemeines Informationsblatt	177
8.2.2	Versuchsanleitung – Erste Seite.....	180
8.2.3	Versuchsanleitung – Zweite Seite(Match mit linkem Zeigefinger)	181
8.2.4	Versuchsanleitung – Zweite Seite(Match mit rechtem Zeigefinger).....	182
8.2.5	Versuchsanleitung – Dritte Seite.....	183
8.2.6	Versuchsanleitung – Vierte Seite (Match mit linkem Zeigefinger).....	184
8.2.7	Versuchsanleitung – Vierte Seite (Match mit rechtem Zeigefinger).....	185
8.2.8	Einverständniserklärung	186
8.2.9	Fragebogen	188
8.2.9.1	Auswertung der ersten Frage des Fragebogens:	189
8.3	Probandeninformation: MRT / (fMRT)-Messung.....	190
8.3.1	Allgemeiner Aufklärungsbogen	190
8.3.2	Einverständniserklärung	193
	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	195
	LEBENS LAUF.....	196
	PUBLIKATIONEN /WISSENSCHAFTLICHE TÄTIGKEITEN	197

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1: Hörbahnen	9
Abbildung 2.2: Topographie des primären auditorischen Kortex	13
Abbildung 2.3: Schematische Darstellung des auditorischen Kortex eines Makaken.....	15
Abbildung 2.4: Auditorische Verarbeitungsströme des auditorischen Systems	19
Abbildung 2.5: Topographie der erhöhten GBA während der räumlichen und spektralen Informationsverarbeitung	24
Abbildung 2.6: Ursprung des MEG-Signals.....	28
Abbildung 2.7: Darstellung des MEG-Systems und verschiedener Nachweisspulen	31
Abbildung 2.8: Verarbeitungskette: neuronale Ebene->MEG->Datenanalyse->Visualisierung	35
Abbildung 2.9: Analyse der evozierten und induzierten Gammaband-Oszillationen im EEG	39
Abbildung 2.10: GBA und Performanz während Kurzzeitgedächtnis-Paradigmen	46
Abbildung 2.11: Antizipatorische Aktivität vor dem Merkstimulus	55
Abbildung 3.1: Schematische Darstellung der experimentellen Struktur eines Durchgangs.....	61
Abbildung 3.2: Gemittelte Performanz der Frequenz-und Lateralisationsaufgabe	69
Abbildung 3.3: Signifikanter Unterschied im Alphaband zwischen LAT und PASS.....	71
Abbildung 3.4: Signifikanter Unterschied im Betaband zwischen LAT und PASS.....	72
Abbildung 3.5: Signifikanter Unterschied im niedrigen Gammaband zwischen LAT und PASS	74
Abbildung 3.6: Signifikanter Unterschied im hohen Gammaband zwischen LAT und PASS	75
Abbildung 3.7: Signifikanter Unterschied im Betaband zwischen FREQ und PASS	76
Abbildung 3.8: Signifikanter Unterschied im niedrigen Gammaband zwischen FREQ und PASS	77
Abbildung 3.9: Quellenrekonstruktion der Alpha-Oszillationen – superiorer Temporalkortex.....	79
Abbildung 3.10:Quellenrekonstruktion der Beta-Oszillationen – sensomotorische & frontale Areale	80
Abbildung 3.11: Quellenrekonstruktion der niedrigen Gamma-Oszillationen – Motorkortex	81
Abbildung 3.12: Quellenrekonstruktion der niedrigen Gamma-Oszillationen – Frontalkortex	82
Abbildung 3.13: Quellenrekonstruktion der niedrigen Gamma-Oszillationen – Cerebellum	83
Abbildung 3.14: Beta-Rebound während der aktiven Bedingungen.....	84
Abbildung 3.15: Korrelation der gemittelten Beta- Amplitude in LAT mit der Antwortgenauigkeit von LAT	85
Abbildung 3.16: Korrelation der gemittelten Beta-Amplitude in FREQ mit der Antwortgenauigkeit von FREQ ..	86
Abbildung 4.1: Schematische Darstellung der experimentellen Struktur eines Durchgangs.....	101
Abbildung 4.2: Verhaltensdaten der Versuchspersonen für jede der 3 aktiven Bedingungen	113
Abbildung 4.3: Gemittelte Performanz der 3 aktiven Bedingungen	114
Abbildung 4.4: LAT - FREQ- Kontrast für die Vorbereitungsphase (0,8-1,3s) bei 50-65 Hz.....	116
Abbildung 4.5: Zeitverlauf der gemittelten Amplitude (50-65 Hz) des präfrontalen Clusters bei 0,8-1,3 s	117
Abbildung 4.6: LAT - FREQ- Kontrast für die Behaltensphase (2,4-2,9 s) bei 50-65 Hz – präfrontaler Cluster ...	118
Abbildung 4.7: Zeitverlauf der gemittelten Amplitude (50-65 Hz) des präfrontalen Clusters bei 2,4-2,9 s	119
Abbildung 4.8: LAT - FREQ- Kontrast für die Behaltensphase (2,4-2,9 s) bei 50-65 Hz – zentroparietaler Cluster	120
Abbildung 4.9: Zeitverlauf der gemittelten Amplitude (50-65 Hz) des zentroparietalen Clusters bei 2,4-2,9 s ..	121
Abbildung 4.10: LAT - FREQ- Kontrast des Frequenzbereichs während der Vorbereitungsphase.....	123
Abbildung 4.11: Mittelung über alle signifikanten Sensoren der Vorbereitungsphase (0,5-2 s)	124
Abbildung 4.12: LAT - FREQ- Kontrast des Frequenzbereichs während der Behaltensphase.....	125

Abbildung 4.13: Mittelung über alle signifikanten Sensoren der Behaltensphase (2,2-3 s)	126
Abbildung 4.14: Quellen der oszillatorischen Aktivitäten bei 50-65Hz.....	128
Abbildung 4.15: Quellen der oszillatorischen Aktivitäten bei 50-65Hz - maskiert auf t-Werte >2 bzw. <-2.....	129
Abbildung 4.16: Quellen der oszillatorischen Aktivitäten bei 40-100 Hz.....	130
Abbildung 4.17: Vergleich der Topographien zweier auditorischer KZG-Studien	138
Abbildung 4.18: LAT - FREQ- Kontrast in der Behaltensphase mit weniger stringenten Parametern	140

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Charakteristische Frequenzbänder.....	41
Tabelle 4.1: Varianten der S1-/S2-Stimuluspaare	103
Tabelle 8.1: Auswertung der empfundenen Aufgabenschwierigkeiten.....	189

Abkürzungen

BA: Brodmann-Areal
CGM: corpus geniculatum mediale
CI: colliculus inferior
EEG: Elektroenzephalografie
EKP: ereigniskorrelierten Potentiale
fMRT: funktionelle Magnetresonanztomographie
FREQ: Frequenzaufgabe
GBA: Gammabandaktivität
iGBA: induzierte Gammabandaktivität
ILD: interaurale Lautstärkedifferenzen
IPL: inferiorer parietaler Lobus, Areal 40 & 43
IZD: interaurale Zeitdifferenzen
KZG: Kurzzeitgedächtnis
LAT: Lateralisationsaufgabe
LZG: Langzeitgedächtnis
MEG: Magnetenzephalographie
MRT: Magnetresonanztomographie
PAC: primärer auditorischer Kortex
PASS: passive Bedingung
PET: Positronen-Emissions-Tomographie
PFC: Präfrontalkortex
S1: S1-Stimulus oder Merkreiz
S2: S2-Stimulus oder Testreiz
SFS: superiorer frontaler Sulkus
STG: superiorer temporaler Gyrus
STL: superioren temporalen Lobus

1 Zusammenfassung

Die aktuelle neurowissenschaftliche Forschung legt nahe, dass die kortikale Verarbeitung akustischer Sinneseindrücke über getrennte Verarbeitungspfade verläuft, die als ventraler „Was“- und dorsaler „Wo“-Pfad bezeichnet werden. Spektral-auditorische Muster-Informationen werden dabei in ventralen bzw. inferior-frontalen und anterior-temporalen Hirnregionen verarbeitet, wohingegen die auditorisch-räumliche Informationsverarbeitung in dorsalen bzw. posterior-parietalen und superior-frontalen Kortexregionen stattfinden soll. Bei der Aufrechterhaltung akustischer Informationen im auditorischen Kurzzeitgedächtnis scheinen zusätzlich zu den genannten Regionen frontal-exekutive Netzwerke eine wichtige Rolle zu spielen.

Kognitive Prozesse der Wahrnehmung und Gedächtnisbildung wurden in der Vergangenheit häufig mit hochfrequenten Oszillationen im Bereich des Gammabandes (> 30 Hz) in Verbindung gebracht. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass kortikale Oszillationen durch Aufmerksamkeitsprozesse moduliert und beeinflusst werden. Ebenso könnte die Gammabandaktivität (GBA) bei Vorbereitungsprozessen, bzw. während Zuständen der Erwartungshaltung, eine funktionelle Rolle auf der kortikalen Ebene spielen.

Dieses Phänomen wird zurzeit durch zahlreiche kognitive Studien untersucht und konnte auch bereits in früheren auditorischen Kurzzeitgedächtnisstudien der Arbeitsgruppe beobachtet werden. Hierbei hatten die Probanden die Aufgabe, zwei aufeinanderfolgende akustische Stimuli (Merkreiz und Testreiz) miteinander zu vergleichen, die durch zeitlich variable Behaltensphasen voneinander getrennt waren. Unabhängig von der Länge der Behaltensphase zeigte sich eine erhöhte oszillatorische GBA, die etwa ~ 450 ms vor der Darbietung des Testreizes ihr Maximum erreichte. Dieser Befund ließ vermuten, dass der dem Testreiz vorgelagerte Anstieg der GBA als aufgabenrelevante Voraktivierung dienen könnte, die in Antizipation des Testreizes auftritt.

Möglicherweise könnten antizipatorische Aktivitäten auch bereits im Vorfeld des Merkreizes zu verzeichnen sein, wenn die Probanden vorab darüber in Kenntnis gesetzt werden, welche Aufgabe sie bearbeiten sollen. Zur Überprüfung dieser Hypothese wurde in der vorliegenden Dissertation zum auditorischen Kurzzeitgedächtnis mit Hilfe von aufgabenbezogenen Hinweisreizen eine Erwartungshaltung im Vorfeld der jeweiligen Aufgabe induziert. Auf diese Weise sollte der Frage nachgegangen werden, ob es antizipatorische oszillatorische Signale gibt, die während der Vorbereitung auf eine auditorische Aufgabe spezifisch für die Art der zu leistenden Verarbeitung auftreten. Hierfür wurde bei gesunden Probanden die Gehirnaktivität mittels Magnetenzephalographie (MEG) aufgezeichnet.

Um zu untersuchen, ob auch antizipatorische Aktivitäten gemäß der auditorischen „Was“- und „Wo“-Pfade zu verzeichnen sind, wurden zwei Studien konzipiert, die beide mittels einer *delayed-matching-to-sample* Aufgabe den Abgleich von zwei aufeinanderfolgenden

akustischen Stimuli (Merkreiz (S1) und Testreiz (S2)) erforderten. In der Lateralisationsaufgabe (LAT) hatten die Probanden die Aufgabe, S1 und S2 hinsichtlich ihres interauralen Zeitversatzes (räumlich-auditorisch) zu vergleichen. Die Frequenzaufgabe (FREQ) erforderte hingegen zwischen S1 und S2 den Abgleich der zentralen Frequenz (spektral-auditorisch). Hier wurden die Aufgaben in unterschiedlichen Messblöcken dargeboten, und die Probanden wurden zu Beginn jedes Messblocks über die Aufgabe informiert. In der zweiten Studie wurden die Aufgaben dagegen in pseudorandomisierter Abfolge von Durchgang zu Durchgang wechselnd dargeboten. Hier wurde ein visueller Hinweisreiz zur Festlegung der Aufgabe vor jedem einzelnen Durchgang präsentiert. Basierend auf den zuvor geschilderten Befunden wurde eine antizipatorische GBA vor dem Merk- und Testreiz erwartet, die gemäß den kortikalen Verarbeitungspfaden topographische Unterschiede für spektral- und räumlich-auditorische Informationen aufweist.

In der ersten Studie konnte mittels des angewandten Blockdesigns kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden aktiven Aufgaben (LAT und FREQ) ermittelt werden. Der Vergleich beider Aufgaben mit der passiven Kontrollbedingung (PASS) zeigte jedoch eine erhöhte Beta-Synchronisation über sensomotorischen Arealen. Dieser Befund wurde als Beta-Rebound interpretiert, der auf die motorische Aktivität im vorangehenden Durchgang folgte. Dieser Effekt konnte auf Sensor- und Quellenebene nachgewiesen werden. Im Vergleich zu PASS konnte für LAT eine signifikant erhöhte Alpha-Aktivität (8-14 Hz) sowie eine verringerte Gamma-Aktivität in Sensoren über posterioren Regionen beobachtet werden. Dies könnte als Deaktivierung von nicht aufgabenrelevanten (visuellen) kortikalen Arealen interpretiert werden. Auf der Quellenebene konnten diese Beobachtungen jedoch nicht repliziert werden. Hierbei zeigten sich eine verminderte Gamma-Aktivität im rechten Cerebellum sowie eine erhöhte Gamma-Aktivität im rechten Frontalkortex. Die Aktivitätsverminderung im Cerebellum stellt vermutlich eine gezielte Unterdrückung nicht benötigter Netzwerke dar, die mit der LAT interferieren könnten. Die Aktivitätssteigerung im Frontalkortex könnte hingegen mit exekutiven Funktionen in Verbindung gebracht werden. Eine aufgabenabhängige Vorbereitungsaktivität in Bereichen der auditorischen „Was“- und „Wo“-Pfade wurde demnach nicht gefunden. Höchstwahrscheinlich war dies der blockweisen Aufgabendarbietung geschuldet, die vermutlich zu einer Abschwächung der aufgabenspezifischen antizipatorischen Aktivitäten führte.

Um dieser Vermutung nachzugehen, wurde in der zweiten Studie ein pseudorandomisiertes Design verwendet. Der Vergleich von LAT und FREQ auf der Sensorebene zeigte diesmal in der Vorbereitungsphase einen signifikanten Unterschied, der in einer erhöhten GBA für LAT über rechts präfrontalen Regionen bestand. Dieser Effekt könnte mit einem räumlichen Aufmerksamkeitsprozess in Verbindung stehen, der bereits im Vorfeld einer auditorisch-räumlichen Aufgabenbearbeitung zu beobachten ist. In der Behaltensphase wurde ebenfalls eine erhöhte GBA für LAT über präfrontalen Bereichen beobachtet, die diesmal allerdings von einer erhöhten GBA über posterior-parietalen Regionen begleitet war. Vermutlich wurde zusätzlich zum präfrontalen Aufmerksamkeitsnetzwerk der dorsale „Wo“-Pfad in posterior-parietalen Regionen aktiviert, der zur Aufrechterhaltung der räumlich-auditorischen Gedächtnisrepräsentation gedient haben könnte. Diese Befunde ließen sich

auch auf der Quellenebene in den entsprechenden Regionen beobachten. Allerdings zeigte sich weder auf der Sensor- noch auf der Quellenebene eine signifikant erhöhte GBA bei FREQ. Weshalb für FREQ kein signifikanter Unterschied gefunden werden konnte, lässt sich nicht eindeutig sagen. Eventuell könnte FREQ im Vergleich zu LAT eine niedrigere Salienz bzw. eine zu geringe Aufgabenanforderung dargestellt haben, die eine geringere neuronale Aktivierung nach sich zog.

Als Fazit lässt sich festhalten, dass mittels der pseudorandomisierten Studie das Vorliegen antizipatorischer Aktivitäten während auditorischen Kurzzeitgedächtnisaufgaben nachgewiesen werden konnte. Die Zuordnung gemäß der auditorischen „Was“- und „Wo“-Pfade konnte jedoch nur partiell für den „Wo“-Pfad erbracht werden. Das pseudorandomisierte Design scheint einen vielversprechenden Ansatz zur Untersuchung antizipatorischer Aktivitäten darzustellen.

2 Einleitung

Die vorliegende Arbeit diene der Untersuchung der antizipatorischen Verarbeitung von Geräuschen im auditorischen Kurzzeitgedächtnis (KZG). Insgesamt wurden zwei Studien zur Untersuchung der oszillatorischen antizipatorischen Aktivität durchgeführt. Das verwendete Paradigma war in beiden Studien eine *delayed-matching-to-sample* Aufgabe. Dies ist ein experimentelles Design, das den Abgleich von zwei aufeinanderfolgenden Stimuli (S1 und S2) in Form eines Kurzzeitgedächtnis-Paradigmas erforderte. Die zu vergleichenden Stimuli waren in beiden Studien auditorischer Natur und bestanden aus einem gefilterten Rauschen mit einer spezifischen Frequenz und einem definierten Lateralisationswinkel. Die Rauschstimuli konnten in ihrer Lokalisation sowie in ihrer Frequenz variieren. Die Probanden sollten entweder die Geräuschposition oder das Geräuschmuster memorieren. Übereinstimmung oder Abweichung zwischen gemerktem und Teststimulus gaben die Probanden per Tastendruck an. Mit Hilfe der Magnetenzephalographie (MEG) wurden kortikale Aktivitäten gemessen und anschließend deren zeitliche Dynamik und die Topographie analysiert.

Obwohl die beiden Studien ähnlich aufgebaut waren, gab es einige sehr wichtige Unterschiede. Studie 1 wurde als Blockdesign konfiguriert und testete drei Bedingungen (Lateralisations- und Frequenzaufgabe sowie eine passive Kontrollbedingung) in separaten Blöcken. Die verwendeten Rauschstimuli variierten zwischen S1 und S2 jeweils nur in der aufgabenrelevanten Dimension, während die irrelevante Dimension konstant blieb. Die zweite Studie wurde als Folgestudie durchgeführt, wobei ein randomisiertes Design verwendet wurde und eine zusätzliche Bedingung, in der beide Dimensionen (Frequenz und Lateralisation) beachtet werden sollten, hinzukam. Alle vier Bedingungen wurden pseudorandomisiert dargeboten, weshalb in jedem Durchgang ein zusätzlicher visueller Hinweisreiz für die zu bearbeitende Aufgabe präsentiert wurde. Außerdem konnte in der Folgestudie auch in der aufgabenirrelevanten Dimension eine Änderung zwischen S1 und S2 erfolgen.

Um die Hintergründe der vorliegenden Studien zu erläutern, soll im Folgenden ein Überblick über relevante Themen gegeben werden. Da die auditorische Modalität im Fokus dieser Arbeit steht, soll kurz auf die Funktion und Struktur des Hörsinns eingegangen und dabei vor allem die verschiedenen kortikalen Verarbeitungsstufen des auditiven Systems näher beleuchtet werden. Anschließend wird MEG als Methode beschrieben und auf die Techniken der magnetenzephalographischen Datenanalyse eingegangen. Darauf folgt eine Definition der oszillatorischen Aktivität als neuronaler Informationsträger. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf den hochfrequenten Gamma-Oszillationen, die im Zusammenhang mit höheren kognitiven Funktionen beobachtet werden. Zuletzt wird über die neuronalen Verarbeitungsprozesse des Kurzzeitgedächtnisses und den aktuellen Kenntnisstand bezüglich antizipatorischer Aktivitäten referiert.

Insgesamt dient die Einleitung nicht nur der Erläuterung diverser grundlegender Begriffe, sondern liefert zugleich einen Überblick über verschiedene neurowissenschaftliche Studien,

die im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit stehen und somit als Grundlage und Motivation der durchgeführten Studien dienen. Basierend auf diesem Hintergrund werden abschließend die zugrundeliegenden Hypothesen und die daraus resultierende Zielsetzung formuliert.

2.1 Das auditorische System – Vom Ohr zum auditorischen Kortex

"Nicht sehen können trennt von den Dingen, nicht hören können von den Menschen" Immanuel Kant

Rund um die Uhr ist er im Einsatz - unser Hörsinn. Bereits im Mutterleib ist er voll entwickelt und wird ein Leben lang 24 Stunden am Tag Informationen aus der Umwelt aufnehmen. Selbst im Schlaf macht er uns auf Gefahren, wie z.B. auf einen Feueralarm, aufmerksam. Das Gehör lenkt somit unsere Aufmerksamkeit und kann gleichzeitig eine Warnfunktion ausüben. Viele wichtige Aufgaben wie z.B. das Hören, Verstehen und Entwickeln von Sprache wird durch das auditorische System ermöglicht. Doch auch auf der emotionalen Ebene ist der Hörsinn durch das Wahrnehmen von z.B. dramatischer Musik oder freudigem Kinderlachen, ein wichtiger Begleiter.

Betrachtet man die Wahrnehmung im Raum, so stehen der Hörsinn und der Sehsinn in wechselseitiger Beziehung. Der Sehsinn ermöglicht es uns ein Objekt mit all seinen Eigenschaften wie Farbe, Form und Position im Raum wahrzunehmen. Selbst sich bewegende Objekte wie z.B. ein vorbeifliegender Vogel, sind für unser bemerkenswertes Sehsystem keine große Herausforderung. Landet dieser Vogel jedoch in einem Baum, so kann er von Ästen verdeckt für uns verborgen bleiben. Hören wir jedoch sein Zwitschern, so können wir seine Position identifizieren, ohne ihn sehen zu können.

Räumliche Informationen werden somit über das visuelle System per visueller Lokalisation sowie über das Richtungshören des auditiven Systems bezogen. Im rückwärtigen Bereich, außerhalb des Gesichtsfeldes, kann jedoch nur das Richtungshören zur Ortung eines Ereignisses herangezogen werden. Diese räumlichen Orientierungsreaktionen werden daher meistens durch das Gehör eingeleitet, um anschließend den Kopf zu drehen und die Augen auf das Ereignis zu richten (Lewald, 2005, 185-186).

Der Hörsinn ermöglicht es uns, nicht nur verborgene Objekte wahrzunehmen, indem wir die Schallquelle lokalisieren, sondern auch kleinste Schallnuancen zu differenzieren. Die Unterscheidung verschiedener Geräusche wie z.B. das Zwitschern des Vogels, das Klingeln eines Telefons, die Stimme eines Freundes und das Rauschen des Windes, stellt das menschliche Gehör vor keine große Herausforderung, denn es kann einen weitreichenden Frequenzbereich von 20-20000 Hz registrieren und differenzieren (Bear, Connors, & Paradiso, 2009a, 378-379). Um die Hintergründe dieser beeindruckenden Leistung besser zu verstehen, wird zunächst ein kurzer Überblick zum Aufbau und der Funktion des auditorischen Systems gegeben. Hierbei wird auf die anatomischen und physikalischen

Grundlagen der auditorischen Schallverarbeitung (wie z.B. Frequenz, Intensität und Lokalisation) eingegangen und zuletzt die Verarbeitungsprozesse auf der kortikalen Ebene in den Fokus gerückt.

2.1.1 Bau und Funktion des Ohrs

Damit die Schallwellen unserer Umwelt über das Ohr ins Gehirn gelangen und dort als Geräusche oder Töne interpretiert werden können, müssen sie verschiedene Transformationsschritte durchlaufen. Das Ohr wird in drei funktionell unterschiedliche Bestandteile aufgeteilt: das Außenohr, das Mittelohr und das Innenohr. Der Schall trifft in Form von Luftvibrationen zunächst auf die Ohrmuschel (*Pinna*) und wird von dort über den 2,5 cm langen Gehörgang zum Trommelfell geleitet. Das Trommelfell, welches den Übergang vom Außenohr zum Mittelohr darstellt, wird nun in Schwingung versetzt und leitet diese Bewegung durch die drei miteinander verbundenen Gehörknöchelchen (Hammer (*Malleus*), Amboss (*Incus*) und Steigbügel (*Stapes*)) an das ovale Fenster und somit an die Hörschnecke (*Cochlea*) des Innenohrs weiter. Hierbei ist vor allem die Fußplatte des Steigbügels von Bedeutung, welche am ovalen Fenster anliegt und dadurch die Schwingungen direkt auf die Cochleaflüssigkeit überträgt. Dies führt dazu, dass sich die flexible Basilarmembran im Inneren der Cochlea ausbeult und eine Wanderwelle ausbildet (Bear et al., 2009a, 380-398). Abhängig von der Schallfrequenz erreichen die Wanderwellen an unterschiedlichen Orten der Basilarmembran ihr Maximum. Dieser frequenzabhängige Ortscode ist für die neuronale Codierung der Tonhöhe verantwortlich (Békésy, 1960). Die Umwandlung von akustischen, mechanischen Schwingungen in elektrische Nervenimpulse findet im sogenannten Corti-Organ statt. Dieses liegt der Basilarmembran auf und besteht aus ca. 20000 äußeren und 3500 inneren Haarzellen sowie zahlreichen Stützzellen (Carter, 2010, 88-89). Durch die Bewegung der Basilarmembran werden die Stereocilien der äußeren Haarzellen, welche Kontakt zur Tectorialmembran haben, umgebogen. Hierdurch öffnen oder schließen sich Kationen-Kanäle, wodurch die mechanische Energie zur Veränderung des Rezeptorpotentials in den Haarzellen führt (mechanoelektrische Signaltransduktion). Die hyper- oder depolarisierten Haarzellen sind über Synapsen mit Neuronen verbunden und leiten so die Nervenimpulse über die bipolaren Spiralganglienzellen weiter. Die Axone der Spiralganglienzellen vereinigen sich zum Hörnerv (*Nervus cochlearis*), der gemeinsam mit dem Gleichgewichtsnerv (*Nervus vestibularis*) den VIII. Hirnnerv (*Nervus vestibulocochlearis*) bildet und die Signale an das Gehirn übermittelt.

2.1.2 Die Hörbahn- Zentralnervöse Verarbeitung

Die Übermittlung der auditorischen Informationen vom Hörnerv bis hin zum auditorischen Kortex verläuft über mehrere Zwischenstufen. Zunächst werden die elektrischen Signale (Aktionspotentiale) über den VIII. Hirnnerv in den Hirnstamm zur Medulla oblongata weitergeleitet. Innerhalb der Medulla oblongata verzweigen sich die Axone und innervieren die ipsilateralen, dorsalen und ventralen Cochleariskerne (*Nucleus cochlearis dorsalis* und *Nucleus cochlearis ventralis*).

Auf dieser Ebene werden die Nervenimpulse empfangen und gekreuzt oder ungekreuzt auf andere Kerne umgeschaltet. Die Axone des *Nucleus cochlearis ventralis* werden auf die ipsilaterale sowie auf die kontralaterale obere Olive (*Nucleus olivaris superior*) umgeschaltet. Über die seitliche Schleifenbahn (*Lemniscus lateralis*) verlaufen die Axone der Olivenneurone zum *Colliculus inferior* im Mittelhirn. Viele Axone des *Nucleus cochlearis dorsalis* kreuzen ebenfalls auf die kontralaterale Seite, ziehen jedoch ohne Umweg über den Olivenkomplex über die seitliche Schleifenbahn in Richtung *Colliculus inferior*.

Durch die teilweise Kreuzung der Nervenfasern können Geräusche, die auf dem linken und rechten Ohr eintreffen, miteinander abgeglichen werden. Dies ermöglicht, über die Analyse von Intensitäts- und Zeitdifferenzen, die Lokalisation von akustischer Information und somit das räumliche Hören (Bear et al., 2009a, 399-400).

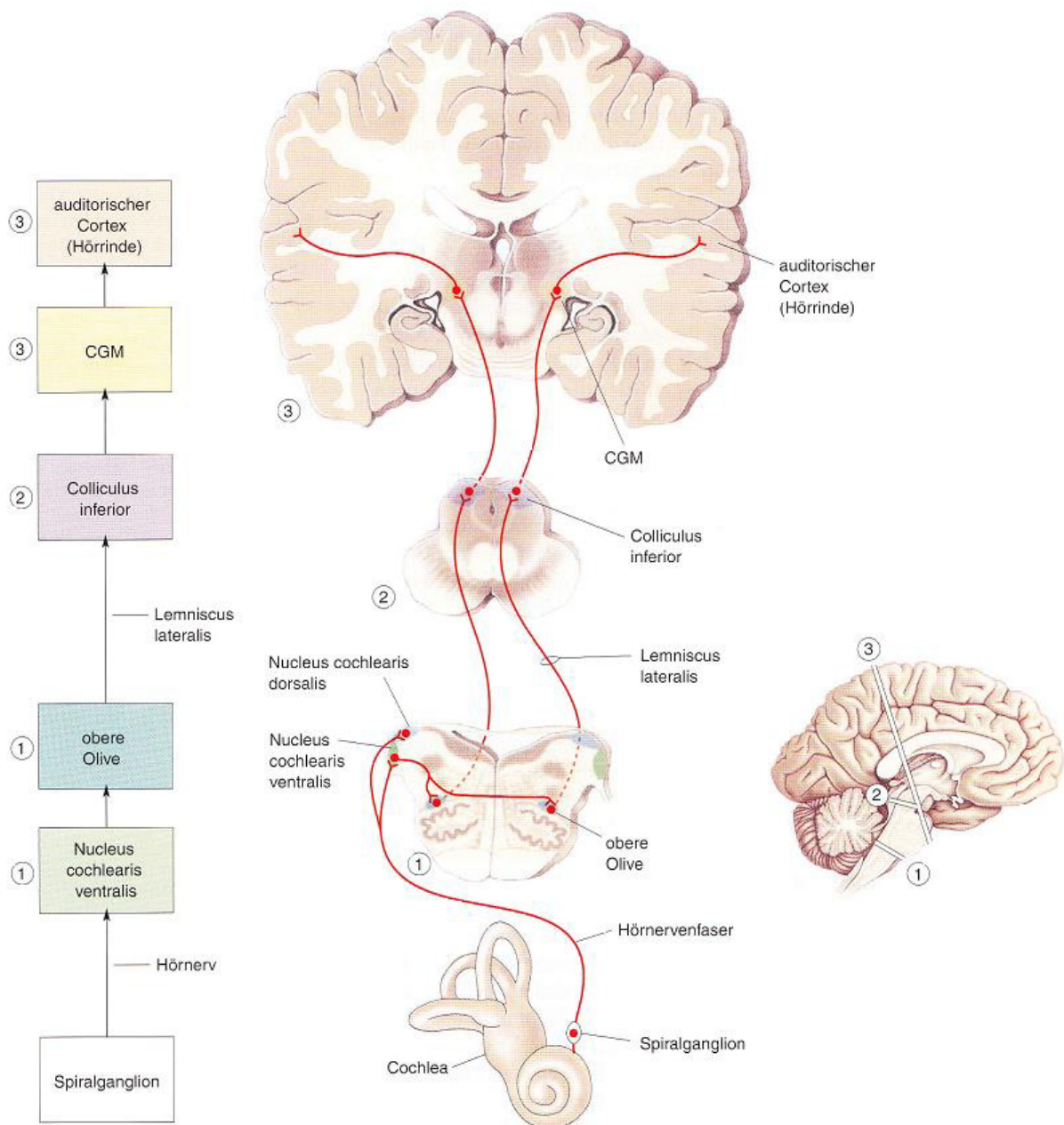


Abbildung 2.1: Hörbahnen

Ausgehend vom Spiralganglion können die neuronalen Signale über verschiedene Bahnen zum auditorischen Kortex übermittelt werden. Links ist die primäre Hörbahn schematisch dargestellt, rechts davon in Form von Hirnstammquerschnitten, die bis in den auditorischen Kortex die neuronale Verschaltung einer Seite aufzeigen. Die Abbildung stammt aus (Bear et al., 2009a, 400)

Innerhalb der Hörbahn gibt es noch zahlreiche andere aufsteigende Routen, doch allen gemeinsam ist, dass sie letztendlich auf den *Colliculus inferior* (unteren Hügel) konvergieren. Die Afferenzen des *Colliculus inferior* (CI) projizieren auf das *Corpus geniculatum mediale* (CGM, medialer Kniehöcker), welches im *Thalamus* des Zwischenhirns zu finden ist. Vom Thalamus aus gelangen die akustischen Informationen über die *Capsula interna* (innere

Kapsel) in den primären auditorischen Kortex, der sich im Temporallappen des Gehirns befindet.

Die aufsteigenden Faserbahnen vom *Corpus geniculatum mediale* (CGM) zum ipsilateralen auditorischen Kortex vermitteln überwiegend Informationen, die aus beiden Ohren stammen. Dies ist das Resultat einer multiplen Verschaltung der ipsi- und kontralateralen Afferenzen im auditorischen Hirnstamm. Bereits in der Hörbahn reagieren die Neuronen selektiv auf bestimmte akustische Eigenschaften. Die Neuronen des Spiralganglions weisen frequenzselektive Eigenschaften auf, wohingegen die Neurone der Cochleariskerne empfindlich auf frequenzmodulierte Töne reagieren und die Zellen des CGM auf komplexere Laute. Dies zeigt, dass die Komplexität der neuronalen Antworteigenschaften mit aufsteigender Hörbahn zunimmt.

2.1.3 Frequenz- und Intensitätswahrnehmung

Töne, Klänge oder Geräusche entstehen durch hörbare Luftdruckschwankungen, die als Schallwellen bezeichnet werden. Diese periodischen Luftdruckveränderungen (z.B. durch eine schwingende Saite) bestehen je nach Anzahl der verdünnten oder verdichteten Luftvolumina aus einer bestimmten Schallfrequenz (in Hertz [Hz]), die die Tonhöhe festlegt. Hochfrequente Schallwellen werden als hohe Töne wahrgenommen, wohingegen niederfrequente Schallwellen als tiefe Töne empfunden werden. Die Intensität bzw. die Lautstärke ergibt sich aus der Amplitude der Schallwellen bzw. aus der Druckdifferenz der verdünnten oder verdichteten Luftvolumina (je größer die Amplitude, desto höher die Schallintensität bzw. Lautstärke). In der Umwelt finden sich jedoch kaum reine Töne, die nur aus einer einzigen Frequenz bestehen, sondern meistens Geräusche, die aus einer Kombination von Schallfrequenzen und Intensitäten zusammengesetzt sind. Schallfrequenz und Schallintensität werden bereits in der Cochlea kodiert.

Betrachtet man die Frequenzkodierung, so bildet die Frequenzrepräsentation einen kontinuierlichen Gradienten entlang der Basilarmembran. Hohe Töne führen an der Basis, und tiefe Töne an der Spitze der Basilarmembran zur maximalen Auslenkung. Hierdurch kann jedem Ort eine charakteristische Frequenz zugewiesen werden. Dieser Gradient entlang der Basilarmembran kodiert die Tonhöhe in einer kontinuierlichen Abfolge, die in den auditorischen Relaiskernen im CGM und im auditorischen Kortex beibehalten wird. Diese Frequenzkartierung wird auch als Tonotopie bezeichnet.

Die Kodierung der Schallintensität wird über die Aktionspotenzialfrequenz und der Zahl der aktivierten Neurone gesteuert. Nimmt die Lautstärke eines Reizes zu, so führt dies zu einer stärkeren Auslenkung der Basilarmembran, wodurch mehr Haarzellen aktiviert werden. Gleichzeitig führt die stärkere Auslenkung der Basilarmembran dazu, dass diese mit einer größeren Amplitude schwingt. Hierdurch kommt es zu einer stärkeren De- bzw. Hyperpolarisierung des Membranpotentials der aktivierten Haarzellen, woraufhin die Aktionspotenzialfrequenz der synaptisch gekoppelten Nervenfasern ansteigt. Die

wahrgenommene Lautstärke scheint demzufolge mit der Aktionspotenzialfrequenz und der aktivierten Neuronenanzahl zu korrelieren (Bear et al., 2009a, 401-404).

2.1.4 Räumliches Hören

Hören im Raum beruht auf den sogenannten binauralen Richtungsparametern, die das unterschiedliche Eintreffen der Schallsignale an den beiden Ohren beschreiben. Da die freie Schallausbreitung durch den Kopf gehindert wird, treffen die Schallsignale nur dann gleichzeitig auf beiden Ohren auf, wenn sie sich senkrecht zur Medianebene des Kopfes ausbreiten. Bei seitlichem Schalleinfall bietet sich auf der schallabgewandten Kopfseite ein Schallschatten. Im Vergleich zum schallzugewandten Ohr hat das schallabgewandte Ohr somit nicht nur einen geringeren Schalldruckpegel (*engl. Sound Pressure Level*, Einheit: DeziBel Sound Pressure Level [dB SPL]), sondern auch einen größeren Weg, den der Schall zurücklegen muss. Daraus ergeben sich sogenannte interaurale Zeitdifferenzen (IZD) und interaurale Pegel- bzw. Lautstärkedifferenzen (ILD), die von der medialen und lateralen superioren Olive sowie vom CGM und dem CI ausgewertet werden. Mit Hilfe dieser interauralen Pegel¹- und Zeit²-Differenzen kann die Abweichung der Schallrichtung von der Medianebene des Kopfes bestimmt werden. Schallintensität und Schallgeschwindigkeit sind somit wichtige Parameter der akustischen Richtungsinformation (Lewald, 2005, 186-188).

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Präsentation der akustischen Stimuli rechts-lateralisiert, indem die Reizdarbietung an dem rechten Ohr etwas früher begann als dies beim linken Ohr der Fall war. Generell können sich die IZDs in einem Rahmen von 0 µs bei einem senkrechten Schalleinfall (0° zur Medianebene des Kopfes) bis zu 690 µs bei einem seitlichen Schalleinfall im 90° Winkel zum Ohr bewegen (Moore, 2003, 235-238). Die in den Studien verwendeten Schalleinfallswinkel sind in den Kapiteln 3.2.2 und 4.2.4 aufgeführt.

¹ Interaurale Pegeldifferenzen beschreiben die Lautstärkedifferenzen zwischen dem linken und rechten Ohr und dienen zur auditiven Lokalisation einer Schallquelle. Die zwischen den beiden Ohren ermittelten Pegeldifferenzen geben nur bei hohen Frequenzen Auskunft über den Schalleinfallswinkel, da bei einer niedrigen Frequenz der Schallschatten des Kopfes zu gering bzw. die Pegeldifferenz zu niedrig ist. Maximale Pegeldifferenzen bei einer Frequenz von 500 Hz betragen ca. 6 dB und können bei 8 kHz sogar in bestimmten Frequenzbändern 35 dB überschreiten (Lewald, 2005, 186).

² Interaurale Zeitdifferenzen bezeichnen die Zeitunterschiede, die die Schallwellen benötigen, um beide Ohren zu erreichen. Mit der Formel $\Delta t = (d/2) \cdot (\alpha + \sin \alpha)/c$ lässt sich die IZD (Δt) berechnen, indem der Kopf als Kugel mit dem Durchmesser d (z.B. $d = 17$ cm), dem Seitenwinkel α (z.B. $\alpha = 90$ bei genau seitlichem Schalleinfall bezogen zur Medianebene des Kopfes) und der Lichtgeschwindigkeit c , angenommen wird. Unter Verwendung dieser Parameter ergibt sich eine maximal mögliche Zeitdifferenz von 0,64 ms (Lewald, 2005, 186).

2.1.5 Struktur und Organisation des auditorischen Kortex

Die klassische Definition des auditorischen Kortex bezieht sich bei Säugetieren auf Kortexareale, deren Neurone auf akustische Reize reagieren und hauptsächlich afferente Projektionen aus dem CGM erhalten (Ehret, 1997). Der auditorische Kortex des Menschen besteht aus mehreren Arealen, deren Größe, Anzahl und Funktionsweise aufgrund interindividueller Variabilität und Geschlechtsdifferenzen immer noch zur Debatte stehen (Morosan et al., 2001; Rademacher, Morosan, Schleicher, Freund, & Zilles, 2001; Rademacher, Morosan, Schormann, et al., 2001; Rivier & Clarke, 1997). Anhand zahlreicher histologischer und verhaltenskundlicher Studien an Mensch und Tier lässt sich jedoch folgendes Bild skizzieren.

Die akustischen Signale, die vom Ohr über verschiedene subkortikale Stufen weitergeleitet werden, erreichen über die Hörstrahlung (*Radiatio acustica*) die Heschl-Querwindung (*Gyrus temporalis transversus*), die als primäre Hörrinde bezeichnet wird. Die Heschl-Querwindung befindet sich in der Sylvischen Furche (*Fissura lateralis*) im verborgenen, oberen Teil des Temporallappens (Galaburda & Sanides, 1980). Die primäre Hörrinde wird oft mit A1 bzw. Areal TC (Von Economo & Koskinas, 1925) abgekürzt, oder nach der Nomenklatur von Brodmann als Brodmann-Areal 41³ (Brodmann, 1909) bezeichnet.

Der auditorische Kortex ist jedoch keine homogene Region, denn er besteht genau wie alle anderen sensorischen Areale aus einer Vielzahl von Arealen bzw. Feldern, deren Anzahl und Ausdehnung je nach Spezies sehr variabel sein kann (von nur 1 beim Beuteltier bis zu über 12 Feldern bei Primaten). Diese Areale lassen sich durch ihre einzigartige Kombination von anatomischen und physiologischen Merkmalen voneinander abgrenzen, wobei die Feldgrenzen durch eine abrupte Änderung von zumindest einem Merkmal bestimmt werden (Hackett, Preuss, & Kaas, 2001).

Insgesamt erstreckt sich der auditorische Kortex über die dorsalen und lateralen Gebiete des superioren temporalen Gyrus (STG, *Gyrus temporalis superior*) sowie über den inferioren parietalen Lobus (Belin & Zatorre, 2000; Morosan et al., 2001; Warren & Griffiths, 2003). Abgesehen von dem bereits erwähnten primären auditorischen Areal (PAC, Brodmann-Areal 41, BA 41) identifizierte Brodmann (1909) zudem noch 3 sekundäre Areale (BA 42, 52 und 22), die ebenfalls mit der auditorischen Informationsverarbeitung im Zusammenhang stehen (Abbildung 2.2). Anatomisch betrachtet liegen die unimodalen Brodmann Areale 42 und 52

³ In der 1909 verfassten Monographie des Neuroanatomen und Psychiaters Korbinian Brodmann (1868-1918) wird die Zellarchitektur der Großhirnrinde (*Neocortex*) des Menschen beschrieben. Mit Hilfe histologischer Untersuchungen der Zyto- und Myeloarchitektonik gelang es ihm, den *Neocortex* des Menschen in verschiedene Rindenfelder bzw. Areale einzuteilen, die als Brodmann-Areale bezeichnet werden. Anhand dieser zellarchitektonischer Gesichtspunkte konnten 52 Areale voneinander abgegrenzt werden (Brodmann, 1909). Die Vermutung, dass die einzelnen Areale funktionelle Unterschiede aufweisen, wurde später bewiesen und auch heute wird die Nomenklatur der Brodmann-Areale häufig verwendet.

auf dem Planum polare, wohingegen das BA 22 (auch als Wernicke-Sprachareal bezeichnet) auf dem Planum temporale liegt und an komplexeren Aufgaben wie z.B. der Sprachfunktion beteiligt ist.

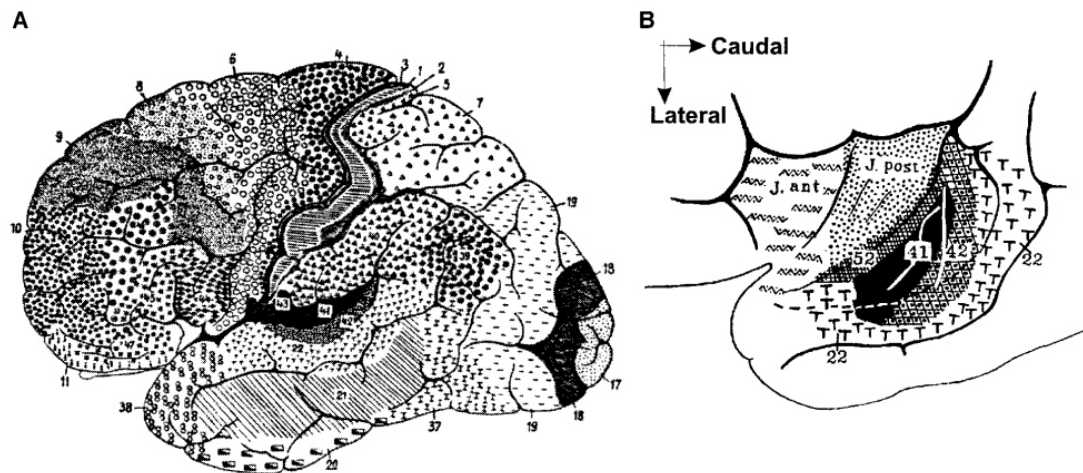


Abbildung 2.2: Topographie des primären auditorischen Kortex

Die zytoarchitektonische Karte nach Brodmann (1909) zeigt die Parzellierung des humanen Gehirns in anatomisch differenzierbare Felder. (A) stellt eine Übersicht aller linkshemiphräischen Felder dar. (B) fokussiert auf das supratemporale Planum innerhalb der sylvischen Fissur mit seiner Einteilung in primäre (BA 41), sekundäre (BA 42) und Assoziationsareale (BA 22) des auditorischen Kortex (Morosan et al., 2001).

Morphologisch unterscheidet sich das primäre auditorische Areal von den sekundären bzw. höher geordneten, auditorischen Feldern durch seine starken Faserverbindungen zum CGM und der koniokortikalen Architektur⁴, die für primär sensorische Areale typisch ist (Morosan et al., 2001; Von Economo & Horn, 1930). Auf physiologischer Ebene zeichnet es sich durch seine tonotope⁵ Organisation aus, die durch eine systematische Anordnung von Neuronen

⁴ Die koniokortikale Architektur wurde bereits von 1925 von Von Economo und Koskinas beschrieben. Sie beschreibt einen sensorischen Rindentypus, der sich durch eine partielle Verkörnelung bzw. hohe Granularität auszeichnet (Von Economo & Horn, 1930; Von Economo & Koskinas, 1925). Diese hohe Dichte an kleinen Neuronen und den stark myelinisierten Fasern führt vor allem in der Lamina IV und III zu dem typischen granulären Erscheinungsbild (Hackett et al., 2001). Die koniokortikale Architektur wurde auch in primären somatosensorischen und visuellen Arealen gefunden, weshalb diese granuläre Heterotopie als Merkmal primärer Verarbeitungsregionen anzusehen ist. Eine Besonderheit des auditorischen Koniokortex ist jedoch seine Regenschauerkonformation. Diese entsteht durch die perlenschnurartige Anordnung der kleinen und mittleren Zellen in vertikalen Säulen (von Schicht II bis IV) (Von Economo & Horn, 1930).

⁵ Neuronengruppen, die auf Töne mit charakteristischen Frequenzen reagieren, werden zu rezeptiven Feldern zusammengefasst. Da sich diese auditorischen Felder entlang eines topographischen Gradienten anordnen lassen, werden sie als tonotope Karten bezeichnet. Dies bedeutet, dass benachbarte Frequenzen an

entlang eines Frequenzgradienten gekennzeichnet ist. Neuromagnetische Untersuchungen der tonotopen Frequenzkarte in A1 des Menschen zeigten eine verstärkte Reaktion der anterolateralen Bereiche auf niederfrequente Stimuli, während hochfrequente Stimuli stärkere Aktivierungen in posteromedialen Bereichen hervorriefen (Bilecen, Scheffler, Schmid, Tschopp, & Seelig, 1998; Pantev, Hoke, & Lehnertz, 1988; Romani, Williamson, & Kaufman, 1982).

Die kortikale auditorische Informationsverarbeitung ist sehr wahrscheinlich in einer seriellen, hierarchischen Abfolge organisiert (Rivier & Clarke, 1997), die sich anatomisch und physiologisch beschreiben lässt. Das primäre auditorische Areal wird demzufolge häufig als Kerngebiet (*engl. core*) bezeichnet, denn es wird von sekundären Arealen, den sogenannten auditiven Gürtel- (*engl. belt*, Brodmann-Areal 42)- und den tertiären Paragürtel-Arealen (*engl. parabelt*, Brodmann-Areal 22), konzentrisch umschlossen (Galaburda & Sanides, 1980; Musiek & Baran, 1986). Die Kern-Region kann bei Primaten in 3 miteinander verschaltete Felder (A1, R, RT) untergliedert werden (siehe Abbildung 2.3). Im Gegensatz dazu weist die Gürtel-Region mindestens 7 bzw. 8 differenzierbare Felder auf ((C), CL, CM, RM, RTM, RTL, AL, ML) (Hackett et al., 2001; Hackett, Stepniewska, & Kaas, 1998). Diese Untergliederung des auditorischen Kortex wird in einer ähnlichen Form für den Menschen vermutet (Wessinger et al., 2001).

benachbarten Stellen des auditorischen Systems kodiert werden. Bereits auf der Basilarmembran sind die charakteristischen Frequenzen entlang eines Gradienten angeordnet. Nervenfasern, die an benachbarten Haarzellen des Cortischen Organs beginnen, haben somit auch benachbarte charakteristische Frequenzen (Frequenz-Orts-Transformation). Diese tonotope bzw. cochleotope Anordnung von tiefen bis hin zu hohen Frequenzen wird in allen auditorischen Relaiskernen, im CGM bis hin zum auditorischen Kortex (wenn auch mit unterschiedlicher Verzerrung) beibehalten. Analog zur Retinotopie im visuellen System wird die systematische Organisation innerhalb auditorischer Strukturen als Tonotopie bezeichnet.

Während im primären auditorischen Kortex eine deutliche Tonotopie zu beobachten ist, so ist diese in den sekundären und tertiären auditorischen Arealen nur noch unvollständig oder nicht mehr vorhanden. Generell werden auditorische Felder oftmals anhand ihrer tonotopen Organisation definiert, da z.B. eine Umkehr des Frequenzgradienten als Übergang, oder Grenze, zwischen getrennten auditorischen Feldern angesehen wird (bei Katzen (Phillips & Irvine, 1982), Eichhörnchen (Luethke, Krubitzer, & Kaas, 1988), Primaten (Kaas & Hackett, 2000)).

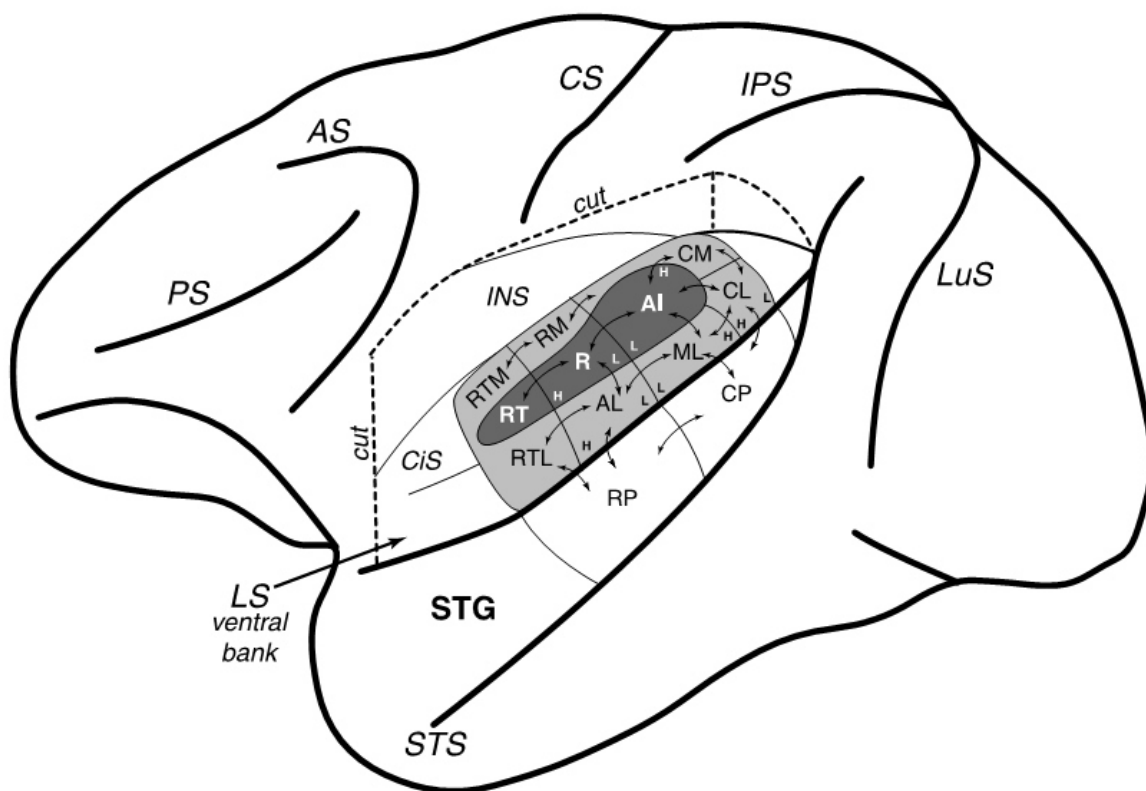


Abbildung 2.3: Schematische Darstellung des auditorischen Kortex eines Makaken.

Die supratemporalen Regionen der linken Hemisphäre sind in dieser Ansicht freigelegt und der zirkuläre Sulkus ist abgeflacht dargestellt, um die medialen auditorischen Felder sichtbar zu machen. Die Kern-Region (in dunkelgrau) abgebildet ist in 3 Untereinheiten gegliedert, das primäre (A1)-, das rostrale (R)- und das rostromediale (RT)-Areal. In der Gürtel-Region (hellgrau) sind 7 Untereinheiten vorgeschlagen: caudomedial (CM), caudolateral (CL), mediolateral (ML), anterolateral (AL), rostromedial (RM), rostromedial (RTM), rostromedial (RT). Die rostrale und caudale Paragürtel-Region (RP, CP) befindet sich auf dem superioren temporalen Gyrus (STG). Die Pfeile markieren die Projektionsrichtung von der Kern-Region zur Gürtel-Region, sowie von der Gürtel- in Richtung Paragürtel-Region (mediale Gürtel-Projektionen in Richtung Paragürtel sind zu besserer Übersicht nicht eingezeichnet). H (hochfrequent, *high frequency*) und L (niederfrequent, *low frequency*) markieren den tonotopen Gradienten innerhalb der Kern- und lateralen Gürtel-Untereinheiten. Hochfrequente Stimuli werden in A1 caudomedial präsentiert und niederfrequente Stimuli rostromedial. Für R gilt eine spiegelsymmetrische Anordnung der Tonotopie, wohingegen das Areal RT vermutlich (aber nicht sicher) spiegelsymmetrisch zu R angeordnet ist (Hackett et al., 2001).

Die Transmission der neuronalen Information wurde mittels Tracer-Studien an Primaten (Makaken) untersucht. Ausgehend vom Kerngebiet des PAC dehnt sich die auditorische Transmission über die angrenzenden, sekundären Areale aus. Die sekundären Gürtel- und Paragürtel-Bereiche stellen höhere, auditorische Verarbeitungsstufen dar (Hackett et al., 1998; Rauschecker, 1998), die mit präfrontalen (Hackett, Stepniewska, & Kaas, 1999; Romanski, Bates, & Goldman-Rakic, 1999) sowie mit umliegenden temporalen und parietalen Regionen in Kontakt stehen (Kaas & Hackett, 2000).

Diese Informationsverschaltung vom PAC bis hin zu höheren auditorischen Arealen zeigt eine zunehmende Differenzierung, die sich im neuronalen Antwortverhalten widerspiegelt. Elektrophysiologische Ableitungen mittels Mikroelektroden zeigten, dass Neurone in A1 des Makaken eine sehr feine Frequenzabstimmung aufweisen (Morel, Garraghty, & Kaas, 1993), wohingegen in nicht primären auditorischen Arealen eine breitbandigere Frequenzabstimmung vorliegt (Recanzone, 2000). Während der primäre auditorische Kortex (A1) von Tier und Mensch bevorzugt auf Reintöne antwortet, so zeigt sich für den STG und die auditorischen Assoziationsareale eine höhere Sensibilität für komplexere Geräusche wie z.B. das Breitbandrauschen (Rauschecker, Tian, & Hauser, 1995; Rauschecker, 1998; Wessinger et al., 2001).

Die Komplexität des auditorischen Systems ist nicht nur durch die zahlreichen Areale und ihre unterschiedlichen Verarbeitungsstufen gekennzeichnet, sondern auch durch die zahlreichen reziproken Verbindungen, die zwischen den beiden primären Kortizes bestehen (Rhesusaffe: Pandya et al., 1971). Diese interhemisphärische Kommunikation erschwert die Entschlüsselung der auditorischen Verarbeitung sowie der Integrationsleistung des auditorischen Systems. Zusätzlich zeigte sich im Vergleich der beiden Hemisphären eine Asymmetrie in Bezug auf die Ausdehnung der auditorischen Areale (Von Economo & Horn, 1930). Histologische Untersuchungen haben gezeigt, dass das Planum temporale bei den meisten Menschen auf der linken Hemisphäre größer ist als auf der Rechten. Der PAC ist hingegen rechtshemisphärisch größer als links, genauer betrachtet befinden sich rechtshemisphärisch sogar häufig zwei Heschlsche Gyri (Geschwind, 1974).

Hinter dieser Volumenasymmetrie der auditorischen Areale verbergen sich links- sowie rechtshemisphärische Dominanzen, die vermutlich im Zusammenhang mit einer funktionellen Differenzierung stehen. Die Verarbeitung gesprochener Sprache findet (bei Rechtshändern) vorwiegend im linken Planum temporale statt (Geschwind, 1974; Studdert-Kennedy & Shankweiler, 1970; Tesak, 2005). Diese linkshemisphärische Dominanz beruht eventuell auf den stark ausdifferenzierten Mechanismen zur Analyse zeitlicher Schwankungen, die für auditorische Reize wie z.B. die Sprache von Vorteil sein könnten (Johnsrude, Zatorre, Milner, & Evans, 1997; von Steinbüchel, Wittmann, Strasburger, & Szélag, 1999). Unilaterale temporo-parietale Läsionen haben gezeigt, dass die Wahrnehmung von Sprache und Musik je nach betroffener Hemisphäre unterschiedliche Beeinträchtigungen zeigt. Ist die linke Hemisphäre betroffen, tritt eine Aphasie in Form eines gestörten Sprachverständnisses auf (Pell & Baum, 1997), was auch eine gestörte Verarbeitung von musikalisch dargebotener Lyrik umfasst (Samson & Zatorre, 1991).

Eine rechtshemisphärische Dominanz wurde hingegen für die melodische Musikperzeption nachgewiesen (Auzou et al., 1995; Griffiths et al., 1997; Kimura, 1964; Zatorre, Evans, & Meyer, 1994). Die spektrale Analyse von Tonhöhen (Johnsrude, Penhune, & Zatorre, 2000) und nonverbalen Umweltgeräuschen (Schnider, Benson, Alexander, & Schnider-Klaus, 1994), sowie die Verarbeitung räumlicher Stimuli (Bisiach, Cornacchia, Sterzi, & Vallar, 1984; Weeks et al., 1999) wird ebenfalls der rechten Hemisphäre zugeschrieben und ist bei rechtshemisphärischen Läsionen beeinträchtigt (Samson & Zatorre, 1991). In diesem Fall

kann die gesprochene Sprache zwar verstanden werden, doch eine Deutung der affektiven, emotionalen Information ist beeinträchtigt (Blonder, Bowers, & Heilman, 1991; Borod, Andelman, Obler, Tweedy, & Welkowitz, 1992).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die anatomische Parzellierung sowie die funktionelle Organisation des humanen, auditorischen Kortex immer noch zahlreiche Unklarheiten und Fragen bergen. Der derzeitige Wissenstand basiert hauptsächlich auf anatomischen *post mortem* Analysen, Untersuchungen von Läsionspatienten sowie nicht-invasiven anatomischen und funktionellen MRT-, PET, EEG und MEG Studien. Doch gerade diese Vielfalt an unterschiedlichen Untersuchungsmethoden macht im Zusammenspiel mit der hohen interindividuellen Variabilität und der interhemisphärischen Asymmetrie eine präzise Definition schwierig.

Noch heute versuchen Wissenschaftler durch die Messung neuronaler Aktivität die anatomischen und physikalischen Eigenschaften von auditorischen Arealen mit ihrer mutmaßlichen Funktion in Zusammenhang zu bringen. Im bereits gut erschlossenen visuellen System scheinen separate Areale für bestimmte visuelle Objektmerkmale zuständig zu sein. So werden Eigenschaften wie Luminanz, Farbe, Bewegung, Orientierung, Tiefe und Form in unterschiedlichen Gehirnbereichen verarbeitet. Die Verarbeitung verschiedener Objektmerkmale in unterschiedlichen Hirnstrukturen wird unter dem Begriff Segregation zusammengefasst. Erst nach dieser separaten Verarbeitung scheint es durch Integrationsprozesse zur Wahrnehmung eines einheitlichen Perzepts und somit zur Wahrnehmung eines kohärenten Objekts zu kommen. Für die Verarbeitung und Wahrnehmung auditorischer Objekte und Szenen wird demzufolge die Analyse von akustischen Eigenschaften wie Schallintensität, Tonhöhe, Klangfarbe und Schalllokalisation als wesentlich erachtet. Im Gegensatz zum visuellen System wurden bisher keine separaten auditorischen Felder gefunden, die spezifisch mit bestimmten akustischen Eigenschaften im Zusammenhang stehen.

Doch auch wenn es noch unklar ist, wie die Neuronen aus komplexen, akustischen Signalen die essentielle Information herausfiltern (siehe Cocktail-Party-Effekt⁶), so scheint es doch Regionen zu geben, in denen die Neurone besser auf die eine oder andere Eigenschaft abgestimmt sind. Ein anderes Konzept schlägt eine Verarbeitung der akustischen Information entlang verschiedener Verarbeitungspfade vor. Im nachfolgenden Kapitel soll

⁶ Der Mensch besitzt die Fähigkeit, aus einem komplexen Reizangebot einer Party die Stimme eines Freundes heraus hören. Diese Fähigkeit, aus mehreren Schallquellen die Schallanteile einer bestimmten Schallquelle herauszufiltern, wird mit dem Begriff „Cocktailparty-Effekt“ bezeichnet. Dies deutet auf eine hohe Extraktions- und Selektionsfähigkeit des Gehörsinns hin, die im Zusammenspiel mit der Aufmerksamkeit die Analyse auditorischer Szenen begünstigt. Konzentriert sich der Mensch auf eine bestimmte Schallquelle, so kann es zur Störschallunterdrückung (9-15 dB) der Umgebungsgeräusche kommen, wodurch die beachtete Schallquelle 2-3-mal lauter wahrgenommen wird. Zusätzlich ist der „Cocktailparty-Effekt“ eng mit der Lokalisation und Identifikation von Geräuschquellen verknüpft, da die Analyse der verschiedenen Schallanteile maßgeblich zum selektiven Hören beiträgt (<http://de.wikipedia.org/wiki/Cocktailparty-Effekt>).

diskutiert werden, wie unterschiedliche akustische Eigenschaften in getrennten neuronalen Verarbeitungswegen analysiert werden könnten.

2.1.5.1 Verarbeitungspfade des auditorischen Kortex – Tiermodell

Der Mensch besitzt die Fähigkeit, allein durch die Analyse der Schallwellen ein Geräusch zu orten und zuzuordnen, indem er zum einen die Identität der Geräuschquelle und zum anderen dessen räumliche Lage identifiziert. Studien an Mensch und Tier legen die Vermutung nahe, dass die räumlichen und spektralen Aspekte der auditorischen Informationsverarbeitung (zumindest teilweise) in getrennten kortikalen Netzwerken ablaufen könnten. Ausgangspunkt für die getrennten Verarbeitungspfade ist der primäre auditorische Kortex, der die auditorischen Projektionen des CGM erhält.

Diese Vermutung stützt sich auf Erkenntnisse des visuellen Systems, in welchem die parallele und hierarchische Verarbeitung sensorischer Informationen bereits gut untersucht ist. Dabei besteht das Grundprinzip der parallelen Verarbeitung darin, die verschiedenen Eigenschaften eines Stimulus (z.B. die Farbe, Bewegung oder Lokalisation) in getrennten neuronalen Pfaden zu verarbeiten.

1982 bestätigten verhaltenskundliche Läsionsstudien an Affen eine Aufteilung der neuronalen Verarbeitung visueller Stimuli in anatomisch distinkten Netzwerken. Die Verarbeitung visueller Formen und Farben findet in einem ventralen Objekterkennungspfad („Was“-Pfad) statt und verläuft ausgehend vom primären Sehzentrum (V1) des Okzipitalkortex in die temporalen Regionen. Die Verarbeitung von Bewegungen und räumlichen Positionen verläuft im dorsalen Pfad („Wo“-Pfad), der ebenfalls im primären Sehzentrum beginnt, jedoch in parietale Regionen zieht. Diese separate und zugleich parallele Verarbeitung ist demzufolge ein schon lange akzeptiertes Modell des visuellen Systems (Mishkin, Ungerleider, & Macko, 1983; Ungerleider & Mishkin, 1982). Eine ähnliche Organisation des auditorischen Systems steht allerdings noch unter Debatte (Middlebrooks, 2002; Zatorre, Bouffard, Ahad, & Belin, 2002), obwohl zahlreiche Studien für einen dem visuellen System analogen Verarbeitungsmodus sprechen (Ahveninen et al., 2006; Kaas & Hackett, 1999; Rauschecker & Tian, 2000; Rauschecker, 1998, 2012).

In Analogie zum visuellen System wird somit auch im auditorischen System eine ähnliche Aufteilung gemäß der ventralen „Was“- und dorsalen „Wo“-Pfade vermutet. Somit würde bei der neuronalen Verarbeitung von Geräuschen der „Was“-Pfad für die Reizerkennung (was wird gehört?) und der „Wo“-Pfad für dessen Lokalisation (wo kommt das Geräusch her?) zuständig sein (Kaas & Hackett, 1999; Rauschecker, 1998). Anhand von Untersuchungen der Kern- und Gürtel-Regionen von Makaken erbrachte Rauschecker 1998 erstmals Nachweise für das Vorhandensein paralleler Verarbeitungsströme bezüglich der auditorischen Muster- und Lokalisationsverarbeitung. Dabei zeigte die Injektion retrograder Tracer innerhalb der rostralen Region von Area R eine starke Färbung der ventralen Bereiche des CGM. Die Injektion in CM zeigte hingegen lediglich gefärbte Verbindungen zum dorsalen

Bereich des CGM. Diese räumlich getrennten Projektionen von ventralen und dorsalen Bereichen des CGM zu separaten Bereichen innerhalb der Gürtel-Region konnten auch durch elektrophysiologische Einzelzelleableitungen bestätigt werden und führten zur Hypothese der sogenannten auditorischen „Was“- und „Wo“-Pfade (Rauschecker, 1998).

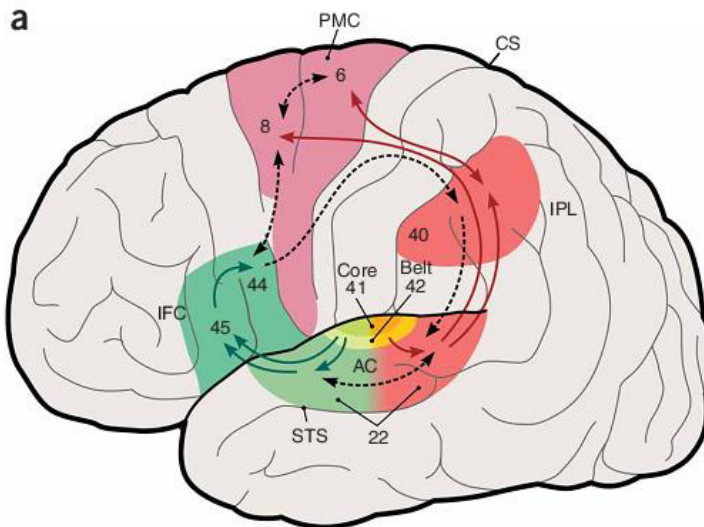


Abbildung 2.4: Auditorische Verarbeitungsströme des auditorischen Systems

Schematische Darstellung der Lateralansicht der linken Hemisphäre des Menschen mit Fokus auf den auditorischen Verarbeitungspfad. Dargestellt sind die 2 parallelen auditorischen „Wo“- und „Was“-Pfade, deren Projektionen beiderseits der Gürtel-Region entspringen und anschließend in separaten Bahnen verlaufen. Der dorsalen Wo-Pfad (rot) verläuft posterior in Richtung prämotorischen sowie inferior-posterioren Regionen. Der ventrale Pfad (grün) verläuft hingegen zu inferioren frontalen Arealen. Abbildung aus (Rauschecker & Scott, 2009)

Dieses Modell der auditorischen „Was“- und „Wo“-Pfade wurde in den darauffolgenden Jahren (durch Anwendung unterschiedlichster Messmethoden an Mensch und Tier) auch in höheren auditorischen Arealen sowie in Assoziationsarealen untersucht (siehe Abbildung 2.4). Mittels anterograder und retrograder Tracerinjektionen untersuchten Romanski und Kollegen die anatomischen Verbindungen zwischen STG (bzw. Gürtel-/Paragürtel-Regionen) und dem Frontallappen im Makaken. Diese Injektionen offenbarten, dass die caudalen Gürtel- und Paragürtel-Regionen posteriore Verbindungen mit dem caudalen, dorsolateralen Präfrontalkortex (PFC) eingehen. Die rostralen Gürtel- und Paragürtel-Regionen wiesen hingegen anteriore Verbindungen mit dem rostralen PFC auf. An diese Beobachtung schloss sich die Vermutung an, dass die auditorische Informationsverarbeitung in anatomisch divergenten Strömen verläuft. Diese beginnen in anterior-ventralen oder posterior-dorsalen Bereichen der Gürtel- bzw. Paragürtel-Regionen und projizieren in unterschiedliche Regionen des PFC (Romanski et al., 1999). Hieraus ließ sich vermuten, dass diesen anatomisch getrennten Verarbeitungspfaden auch eine funktionelle Aufteilung zugrunde liegen könnte.

Neuronale Stimulationsstudien bei Makaken sollten Aufschluss über die Verarbeitung räumlicher und spektraler Geräuschkomponenten geben. Unter Verwendung spezies-spezifischer Kommunikationslaute wurden elektrophysiologische Einzelzellableitungen innerhalb der lateralen Gürtel-Region durchgeführt. Dies zeigte für verschiedene Geräuschtypen (unterschiedliche Affenlaute) eine verstärkte neuronale Aktivität in anterioren Gürtel-Bereichen, während die caudalen Gürtel-Bereiche vermehrt auf die räumliche Komponente der Geräusche (Affenlaute aus unterschiedlichen Richtungen) reagierten (Tian, Reser, Durham, Kustov, & Rauschecker, 2001).

Anatomisch betrachtet sind die anterioren Gürtel-Bereiche eng mit den anterior-temporalen und inferior-frontalen Arealen verknüpft. Die anterioren Gürtel-Bereiche könnten somit als Quellenregionen eines ventral orientierten Pfades angesehen werden und bilden somit ein Pendant zum visuellen „Was“-Pfad. Dagegen stehen die caudalen Gürtel-Bereiche verstärkt mit parietalen und superior-frontalen Arealen in Verbindung und könnten somit das Gegenstück zum visuellen „Wo“-Pfad darstellen.

2.1.5.2 Verarbeitungspfade des auditorischen Kortex – beim Menschen

Analog zu den bereits erwähnten Makakenstudien (Rauschecker, 1998) konnte auch beim Menschen zahlreiche Indizien für das Vorhandensein von getrennten, auditorischen Verarbeitungsströmen gefunden werden. Die Metaanalyse von Arnott und Kollegen (2004) beinhaltet eine Zusammenfassung von 36 fMRT- und PET-Studien im Zeitraum 1993-2003, die sich mit der Entschlüsselung der auditorischen Verarbeitungspfade beim Menschen beschäftigt haben. Zusammenfassend zeigten die Imaging-Studien, dass auch im menschlichen Gehirn Aktivierungen für die räumlich-auditorische Verarbeitung im Parietal- und superioren Frontalkortex (dorsaler „Wo“-Pfad) gefunden wurden. Die auditorische Musterverarbeitung scheint hingegen im inferioren Frontal- und anterioren Temporallappen (ventraler „Was“-Pfad) stattzufinden. Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit dem zuvor erwähnten Modell der getrennten auditorischen Pfade beim Affen (Rauschecker, 1998; Romanski et al., 1999). Des weiteren berichten Arnott und Kollegen (2004), dass die Beachtung räumlicher Merkmale sowie der Lokalisationsabgleich von auditorischen Stimuli immer mit einer Aktivierung im IPL einhergeht. Die Aktivierungen von SFS und posterior-temporalen Regionen wurden im Gegensatz dazu nur in einzelnen Studien berichtet. Diese Inkonsistenz könnte darauf hinweisen, dass das neuronale „räumliche Netzwerk“ kein serieller „Alles-oder-nichts-Kreislauf“ zu sein scheint. Eher wird die IPL-Aktivierung als essentiell erachtet, die je nach Stimulus von SFS- und posterior-temporalen Aktivierungen begleitet sein kann. Man sollte jedoch nicht außer Acht lassen, dass allen Studien potentiell eine gewisse Verzerrung innewohnt. Diverse Gehirnregionen könnten somit für die jeweils gestellte Hypothese als nicht relevant gelten und somit auch nicht berichtet werden (Arnott et al., 2004).

Die Verarbeitung von räumlichen und inhaltlichen Aspekten im auditorischen System wurde auch anhand von EEG- und MEG-Studien beim Menschen untersucht. Altmann und Kollegen

(2007) untersuchten die passive Verarbeitung von repetitiven auditorischen Stimulussequenzen mittels EEG sowie mit separaten fMRT-Messungen. Die Übergänge zwischen den Sequenzen konnten durch eine Änderung des Tonmusters (Schaf oder bellender Hund), der räumlichen Position (90° nach links oder rechts) oder beidem gekennzeichnet sein. Eine Änderung des Tonmusters erzeugte im fMRT signifikant höhere Antworten im anterioren superioren temporalen Lobus (STL), während dies für Positionsänderungen verstärkt im posterioren Bereich des STL zu beobachten war. Außerdem wurden in Bereichen des lateralen anterioren Planum temporale und im posterioren superioren temporalen Gyrus (STG) Antworten auf Änderungen beider Parameter verzeichnet. Die auf Quellenebene durchgeführte Analyse der ereigniskorrelierten Potentiale (EKPs) der elektroenzephalographischen Messdaten ergab eine schnellere Verarbeitung für die Geräuschlokalisierung im Vergleich zur Geräuschidentifikation. Dies ließ vermuten, dass Veränderungen von spektralen oder räumlichen Aspekten der auditorischen Stimuli anatomisch und auch zeitlich getrennt verarbeitet werden.

Ahveninen und Kollegen (2006) kombinierten ebenfalls zwei Messmethoden (fMRT und MEG), um die Hypothese der aufgabenrelevanten „Was“- und „Wo“-Pfade in räumlich und zeitlich präziser Auflösung zu testen. Der Fokus dieser Humanstudie lag auf der Verarbeitung von Sprachmustern (Lokalisation und Identifikation von Vokalen) innerhalb höherer auditorischer Areale. Die parallele Verarbeitung aufgrund phonetischer und räumlicher Verarbeitungsprozesse wurde in den anterioren „Was“- (anterolateralen Heschl's Gyrus, anterior STG, und posteriore Planum polare) und posterioren „Wo“- (Planum temporale und posteriorem STG) Pfaden im Zeitbereich von 70–150 ms nach dem Reizbeginn gefunden. Interessanterweise wurde auch hier eine 30 ms frühere Aktivierung innerhalb des „Wo“-Pfades gefunden. Ahveninen und Kollegen (2006) vermuteten, dass dies die Möglichkeit schafft, räumliche top-down Informationen für die Objektwahrnehmung zu nutzen.

Die magnetenzephalographischen Untersuchungen der oszillatorischen Gammabandaktivität (GBA) von Kaiser und Kollegen (2000; 2002) konnten ebenfalls eine deutliche Unterscheidung zwischen der Verarbeitung von Geräuschlokalisierung und Geräuschmustern bestätigen. In der Studie von Kaiser et al. (2000) lag der Fokus auf der Geräuschlokalisierung der Silbe „da“. Diese wurde mit oder ohne IZD dargeboten, wodurch der Eindruck einer rechts- oder links-lateralisierten bzw. medialen Wortpräsentation hervorgerufen wurde. Die medialen Stimuli dienten als Standardreize, wohingegen die lateralisierten Stimuli als Abweichungen (*engl. deviants*) innerhalb eines passiven Mismatch-Paradigmas verwendet wurden. Gemäß der Annahme des „Wo“-Pfades fand man eine erhöhte induzierte GBA über posterior-parietalen und posterior-temporalen Regionen für rechts- und links-lateralisierte Stimuli. Allerdings galt dies nur für die rechtshemisphärischen Bereiche. In der linken Hemisphäre wurde hingegen nur bei der Präsentation von rechtslateralisierten Reizen eine erhöhte GBA in den homologen Hirnregionen beobachtet. Außerdem zeigten die evozierten Mismatchfelder kontralateral zur Darbietung des deviants eine höhere Amplitude. Der Dipol des linken supratemporalen Planums wies eine kürzere Antwortlatenz für kontralaterale

Abweichungen auf, während die rechte Hemisphäre keinen Unterschied zwischen ipsi- und kontralateralen Devianten zeigte.

Zwei Jahre später veröffentlichten Kaiser und Kollegen (2002) eine MEG-Studie, bei der nun der Fokus auf dem „Was“-Pfad lag. Mittels eines klassischen Oddball-Designs wurde die passive Geräuschmusterverarbeitung durch die Darbietung der Standardsilbe „da“ (80%) und der abweichenden Silbe „ba“ (20%), untersucht. In einem weiteren Experiment wurden statt Silben Tierlaute und artifizielle Geräusche verwendet, die sich ebenfalls in ihrer spektralen Zusammensetzung unterschieden. Die Analyse der evozierten Mismatchfelder ergab einen linkshemisphärischen Vorteil für die Verarbeitung von Silben im Vergleich zu den anderen Geräuschen. Generell zeigte jedoch der Unterschied zwischen Standard und Deviant für alle drei Stimulusklassen eine erhöhte GBA (> 60 Hz) im linken anterioren Temporalkortex sowie im ventrolateralen Präfrontalkortex.

Diese Befunde zeigten, dass nicht nur elektrophysiologisch (Tian et al., 2001), sondern auch mit bildgebenden Methoden der fMRT (Altmann et al., 2007; Arnott et al., 2004) und der MEG (Kaiser, Birbaumer, & Lutzenberger, 2002; Kaiser et al., 2000) die Theorie der auditorischen „Was“- und „Wo“-Pfade bestätigt werden konnte. Die bisher aufgeführten Humanstudien untersuchten mittels verschiedener Mismatch-Paradigmen die bottom-up getriebene Verarbeitung von auditorisch-räumlichen und -spektralen Informationen. Die top-down gesteuerte Verarbeitung auditorischer Stimuli wurde unter Verwendung verschiedener Gedächtnisaufgaben von zahlreichen Arbeitsgruppen untersucht (Alain, Arnott, Hevenor, Graham, & Grady, 2001; Kaiser, Ripper, Birbaumer, & Lutzenberger, 2003; Lutzenberger, Ripper, Busse, Birbaumer, & Kaiser, 2002; Martinkauppi, Rämä, Aronen, Korvenoja, & Carlson, 2000).

Martinkauppi und Kollegen (2000) untersuchten die Speicherung von Geräuschpositionen im Arbeitsgedächtnis mittels fMRT. Hierfür wurde ein räumlich-auditorischer „n-back“-Test mit drei Stufen der Gedächtnisbelastung angewandt. Die Ergebnisse zeigten, dass ein verteiltes Netzwerk, welches sich in posterior-parietale und präfrontale Kortexbereiche erstreckte, an der Memorierung von auditorischen Geräuschpositionen beteiligt war. Alain und Kollegen (2001) verwendeten ebenfalls die fMRT zur Messung auditorischer Gedächtnisprozesse, indem sie den Probanden gefilterte Rauschpaare präsentierten. Die Probanden mussten während der Durchführung des „*S1-S2 delayed matching-to-sample tasks*“ die Tonhöhe oder die Tonrichtung zwischen S1 (Merkreiz bzw. S1-Stimulus) und S2 (Testreiz bzw. S2-Stimulus) vergleichen. Der Vergleich der Aktivitäten während der Tonrichtungs- oder Tonhöhenverarbeitung ergab eine stärkere Aktivierung in inferior-frontalen Regionen für die Memorierung der Tonhöhe, während das Behalten der Tonrichtung stärkere Aktivierungen in posterior-temporalen, parietalen und superior-frontalen Regionen hervorrief.

Die dorsalen und ventralen Topographien der auditorischen Informationsverarbeitungsströme konnten demnach erfolgreich mittels hämodynamischer Messungen identifiziert werden. Ein Nachteil der fMRT besteht jedoch in der geringen zeitlichen Auflösung der gemessenen Aktivitäten. Um auch die zeitliche Verarbeitung

oszillatorischer Aktivitäten im auditorischen System zu veranschaulichen, wurden zusätzlich EEG und MEG als Methoden angewandt.

Lutzenberger et al. (2002) verwendeten ein ähnliches Paradigma wie Alain und Kollegen (2001), allerdings wurden die gefilterten Rauschpaare (S1 und S2) durch ein 800 ms langes Hintergrundrauschen getrennt, das die Behaltensphase repräsentierte. In der räumlichen Gedächtnisaufgabe sollten die Probanden den Lateralisierungswinkel zwischen S1 und S2 vergleichen. In der Lautstärkeaufgabe, die als Kontrollaufgabe diente, zog sich das Hintergrundrauschen bis in die S2-Phase. Die Probanden mussten bei dieser Aufgabe lediglich eine Variation in der Lautstärke des Hintergrundrauschens beurteilen. Mittels einer statistischen Wahrscheinlichkeitskartierung konnten in spezifischen Frequenzbereichen die spektralen Aktivitätsunterschiede zwischen der räumlichen Gedächtnisaufgabe und der Kontrollaufgabe berechnet werden. Erstere zeigte während der Behaltensphase eine erhöhte spektrale Aktivität bei 59 Hz über dem linken Parietalkortex, die zudem eine erhöhte Kohärenz zu frontalen Sensoren der rechten Hemisphäre aufwies. Am Ende der Behaltensphase sowie während des S2-Stimulus zeigte sich zusätzlich eine erhöhte GBA im Bereich von 67 Hz. Diese Aktivität war zunächst über rechts frontalen Sensoren und später über zentro-parietalen Arealen sichtbar. Die Kontrollaufgabe zeigte hingegen nach dem S1-Stimulus einen links inferior-frontotemporalen Anstieg der spektralen Amplitude bei 59 Hz. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Verarbeitung der Lautstärke gemäß der auditorischen Geräuschmusterverarbeitung in ventralen Arealen stattfand. Die räumliche Verarbeitung fand dagegen hauptsächlich in dorsalen Arealen statt und war zusätzlich von Synchronisationen der parietalen und frontal-exekutiven Netzwerke begleitet. 2003 verwendeten Kaiser und Kollegen einen ähnlichen Ansatz zur Untersuchung der GBA im ventralen Pfad, wobei sie eine spektrale Gedächtnisaufgabe mit einer gleich/ungleich Beurteilung anwandten. In dieser MEG-Studie bestanden die durch Hintergrundrauschen (800 ms) getrennten S1-/S2-Paare aus Silben (/ta/, /te/, /da/, und /de/). Diese konnten entweder für S1 und S2 identisch sein, oder zeitlich (Variation der Stimmansatzzeit: z.B. /da/ vs. /ta/) sowie spektral (z.B. /da/ vs. /de/) voneinander abweichen. In der Kontrollaufgabe sollte eine räumliche Variation des Hintergrundrauschens detektiert werden, das zum Zeitpunkt von S2 auftreten konnte. Im Kontrast mit der räumlichen Kontrollaufgabe wurde in der Gedächtnisaufgabe während der 800 ms langen Behaltensphase eine erhöhte induzierte GBA über den linken inferior-frontalen sowie anterior-temporalen Regionen beobachtet. Diese Aktivitätserhöhung verschob sich zum Ende der Behaltensphase sowie in Antwort auf S2 über die präfrontalen Bereiche. Eine erhöhte Kohärenz der GBA zeigte sich im Verlauf der Behaltensphase zwischen den linken frontotemporalen und präfrontalen Sensorbereichen. Das Memorieren von Silben schien einerseits über synchron oszillierende Netzwerke in frontotemporalen Kortextbereichen abzulaufen, die mit dem auditorisch-ventralen Pfad in Verbindung gebracht werden könnten. Andererseits zeigte sich wie bei Lutzenberger et al. (2002) eine erhöhte GBA in präfrontalen Kortextbereichen, die mit exekutiven Funktionen und dem Arbeitsgedächtnis in Zusammenhang stehen könnten.

In einem Übersichtsartikel von Kaiser und Lutzenberger (2003) werden diverse Befunde bezüglich der mutmaßlichen Aufteilung in die auditorischen „Was“ und „Wo“-Pfade

zusammengefasst dargestellt. In der Abbildung 2.5 sind die oben erwähnten Mismatch- und Gedächtnis-Studien von Kaiser et al. (2000, 2002, 2003) und Lutzenberger et al. (2002) schematisch zusammengefasst und geben einen umfassenden topographischen Überblick der GBA während räumlichen und spektralen Verarbeitungsprozessen.

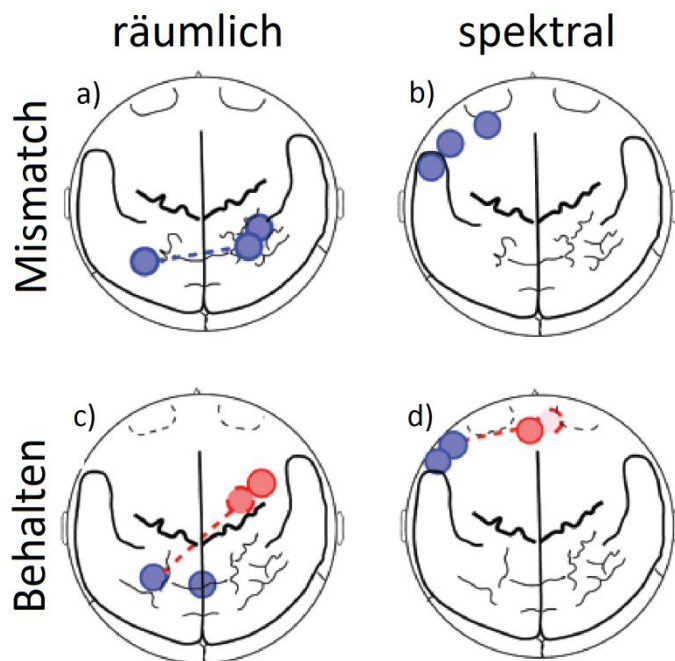


Abbildung 2.5: Topographie der erhöhten GBA während der räumlichen und spektralen Informationsverarbeitung

Die Topographien der erhöhten GBA sowie deren Kohärenzen sind in einer zweidimensionalen Hirnkarte (Sicht von oben auf den Kopf, seitlich sind die Ohren bzw. oben ist die Nase) dargestellt. Die signifikant erhöhte GBA während der auditorisch-räumlichen und -spektralen Informationsverarbeitung sind während passiven Mismatch-Detektionen (a) und b)) und Gedächtnisaufgaben (c) und d)) als blaue Kreise an der Position der entsprechenden Sensoren eingezeichnet. Die Topographie der GBA entsprach der Annahme der auditorischen „Wo“- und „Was“-Pfade. Während den Gedächtnisaufgaben (c) und d)) traten Kohärenzen (gestrichelte Linien) zwischen den präfrontalen Sensoren (in rot) und den sensorischen Pfaden (in blau) auf (Abbildung modifiziert nach (Kaiser & Lutzenberger, 2003)).

Trotz der zahlreichen Studien, die für die Theorie der separaten „Was“- und „Wo“-Pfade sprechen, steht die klare Aufteilung in einen dorsalen Pfad für die Geräuschlokalisierung und einen ventralen Pfad für die Geräuschidentifikation noch unter Debatte. Belin und Zatorre (2000) postulierten, dass der „Wo“-Pfad eher als „Wie“-Pfad (*engl. „how“-stream*) angesehen werden sollte. Sie kritisierten, dass es keine klaren Beweise für räumlich spezialisierte Areale, oder räumlich topographische Karten im auditorischen Kortex gäbe. Ihrem Modell nach ist der dorsale Pfad mit der Analyse der auditorischen Signalbewegung in Raum und Zeit beschäftigt. Die Positionsänderungen der akustischen Energie im Frequenzraum wird als spektrale Bewegung (*engl. spectral motion*) interpretiert und stellt

somit eher die Frage nach dem „Wie“ oder „Wo-im-Frequenzraum“ (engl: „where-in-frequency“ or „how“).

Weitere Studien, die nicht gänzlich im Einklang mit den „Was“- und „Wo“-Pfaden stehen, wurden von Zatorre et al. (2002) und von Bidet-Caulet und Bertrand (2005) durchgeführt. Erstere zeigten mittels PET, dass der posteriore auditorische Kortex nur dann erhöhte Aktivitäten aufwies, wenn die räumlich variierenden Stimuli gleichzeitig von multiplen komplexen Stimuli begleitet wurden. Sie schlussfolgerten, dass die räumliche Sensitivität eine Verbindung zu zeitlich-spektralen Toneigenschaften aufweisen könnte. Bidet-Caulet und Bertrand (2005) zeigten mittels EEG, dass temporo-parieto-frontale Netzwerke sowohl bei spektral-räumlichen Variationen, als auch bei erhöhter Aufmerksamkeit aktiv waren. Nur der linke STG schien zwischen Tonhöhen und Tonrichtungen zu unterscheiden. Parietale und frontale Areale wurden somit eher mit supramodalen, aufgabenbezogenen Prozessen wie Aufmerksamkeit und motorischen Vorbereitungen in Verbindung gebracht. Lediglich in temporalen Bereichen wurde zwischen räumlichen und spektralen objektbezogenen Eigenschaften unterschieden.

Insgesamt wird jedoch deutlich, dass räumliche Information oder spektrale Bewegungen hauptsächlich in parietalen Bereichen des Temporalkortex („Wo“- („Wie“-) Pfad) verarbeitet werden, wohingegen spektrale Anteile häufig in anterior temporalen Regionen des auditorischen Systems detektiert und analysiert werden.

2.2 Funktionelle Bildgebung - Magnetenzephalographie als Methode der Wahl

Ein großes Ziel der kognitiven Neurowissenschaften besteht darin, ein verlässliches Bild der zahlreichen, unterschiedlichen Gehirnfunktionen zu erstellen. Die Messung der Strukturen und Aktivitäten im Gehirn soll dabei zum Verständnis der Gehirnfunktionen beitragen. Um informationsverarbeitende Prozesse im Gehirn des Menschen zu untersuchen, werden vorrangig die nicht-invasiven Methoden der funktionellen Bildgebung angewendet. Im Allgemeinen kann die Verfahren der funktionellen Bildgebung in zwei Gruppen aufgeteilt werden:

Die *neurovaskulär basierten Verfahren* wie z.B. die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), und die *neurophysiologisch basierten Verfahren* wie z.B. die Elektroenzephalographie (EEG) und die Magnetenzephalographie (MEG). Die Untersuchung der Gehirnaktivität erfolgt bei den neurovaskulär basierten Verfahren auf der Grundlage von variierenden hämodynamischen Parametern und stellt somit ein indirektes Messverfahren dar. Neurophysiologisch basierte Verfahren messen hingegen direkt die elektrische Aktivität von Neuronenverbänden und erreichen dadurch eine hohe zeitliche Präzision. Demzufolge hat jedes Verfahren seine spezifischen Vor- und Nachteile, weshalb die verwendete Methode je nach Fragestellung gewählt werden sollte.

In der vorliegenden Arbeit wurde in beiden Studien (Kapitel 1, S.57 & Kapitel 0, S.95) die Gehirnaktivität mittels Magnetenzephalographie aufgezeichnet. Der Fokus beider Studien lag auf der Analyse von dynamischen, hochfrequenten Gehirnoszillationen (siehe Kapitel 2.4, S.42), die nur mit präzisen zeitlichen Messungen erfasst werden konnten. Die MEG wurde somit aufgrund ihrer hohen zeitlichen Auflösung, die im Bereich von wenigen Millisekunden liegt, ausgewählt. Solch eine hohe zeitliche Auflösung ist bei metabolischen Verfahren wie der fMRT aufgrund der hämodynamischen Antwortlatenz (mehrere Sekunden) nicht möglich. Liegt der Fokus einzig auf einer hohen zeitlichen Auflösung, könnte man anstatt der MEG auch die EEG verwenden. Die MEG bietet allerdings zusätzlich den Vorteil, dass die Messung von magnetischen Signalen nicht durch die Gewebeleitfähigkeit umliegender kranialer Strukturen beeinträchtigt wird, wie es bei den elektrischen Signalen des EEG der Fall ist. Die räumliche Lokalisation neuronaler Signale ist demnach im Magnetenzephalogramm keinen Verzerrungen unterworfen und lässt sich somit eindeutiger zuordnen als dies beim EEG möglich wäre.

Der relativ geringe Arbeitsaufwand im Vorfeld einer MEG-Messung wird ebenfalls häufig als positives Kriterium angesehen. Im MEG liegen die Sensoren in einer fest installierten Haube versteckt. Die Messung erfolgt sozusagen kontaktfrei, indem der Kopf des Probanden mit lediglich 3 Lokalisationsspulen versehen in der Haube mittels Tempurkissen fixiert wird. Die Messung im EEG erfordert hingegen das fachmännische Setzen einer Haube, welche bis zu 128 Elektroden (oder mehr) beinhalten kann. Mittels eines leitfähigen Gels wird zwischen jeder Elektrode der Kontakt zur Kopfhaut hergestellt, was trotz Übung zeitaufwändig ist. Der schnelleren Handhabung des MEG stehen jedoch sehr hohe Anschaffungs- und Betriebskosten entgegen. Diese entstehen durch das regelmäßige Befüllen des MEG-Dewars mit flüssigem Helium und der ebenfalls sehr kostenintensiven Wartung des MEG-Geräts. Die Anschaffungs- und Instandhaltungskosten eines EEG-Systems sind dagegen vergleichsweise gering.

Die MEG eignet sich demnach gut zur funktionellen Betrachtung und Lokalisation von schnellen neuronalen Signalen im Gehirn. Strukturelle Betrachtungen der Gehirnanatomie sind jedoch nicht möglich. Hierfür eignet sich die Magnetresonanztomographie (MRT), die als strukturell bildgebendes Verfahren hochaufgelöste anatomische Bilder liefert. Der Magnetresonanztomograph nutzt die magnetischen Eigenschaften von Atomkernen und erzeugt anhand deren räumlicher Verteilung präzise anatomische Schnittbilder. Die Kombination von MEG-Daten und anatomischen magnetresonanztomographischen Aufnahmen des individuellen Gehirns ermöglicht somit eine strukturelle und funktionelle, bildgebende Darstellung der Gehirnaktivitäten. In der vorliegenden Studie wurden die Vorteile beider Methoden (MEG & MRT) kombiniert, um eine präzise Darstellung in Raum und Zeit zu erhalten, die es ermöglicht die Quellenaktivitäten zu lokalisieren (siehe Kapitel 2.2.2 und 2.2.3).

2.2.1 MEG - Aufbau und Funktion

Die Grundlage der MEG beruht auf der berührungsfreien Messung der magnetischen Signale des Gehirns und wurde erstmals 1968 von Cohen durchgeführt (Cohen, 1968). Im Gegensatz zu der damals schon lang bekannten EEG⁷ Technik, wurde nicht die Summation der postsynaptischen Membranpotentiale gemessen, sondern die daraus resultierenden Magnetfeldschwankungen. Bereits 1820 entdeckte der Physiker Hans-Christian Oerstedt, dass elektrische Ströme ein Magnetfeld erzeugen (Schnitzler & Gross, 2005). Die Magnetfelder entstehen orthogonal zu den elektrischen Strömen aktivierter Nervenzellen und erlauben zum einen die Lokalisation und zum anderen die Messung der zeitlichen Dynamik von Neuronenverbänden.

Auch wenn die Grundlage immer noch nicht vollends verstanden ist, gibt es ausreichend Hinweise für die Annahme, dass exzitatorische (und inhibitorische) postsynaptische Potentiale apikaler Dendriten das MEG-Signal bilden (Pollok & Schnitzler, 2010). Allerdings ist dabei zu beachten, dass die messbaren elektrischen Ströme und die daraus resultierenden magnetischen Felder, hauptsächlich durch die parallel angeordneten und synchron feuernenden Pyramidenzellen zustande kommen. Die neuronale Aktivität zahlreicher nicht parallel angeordneter Neuronenverbände ist durch ihre räumlich verteilte Anordnung nicht messbar, da sich ihre Feldpotentiale gegenseitig aufheben. Dies ist ein Nachteil gegenüber metabolischen Verfahren wie der fMRT, die auch in verteilten Neuronenverbänden Aktivitäten nachweisen kann. Im MEG und EEG kann hingegen nur durch die parallele Anordnung von mindestens ca. 10000 Pyramidenzellen ein neuronales Signal gemessen werden. Durch die parallele Anordnung führt das synchrone Weiterleiten exzitatorischer postsynaptischer Potentiale zu einer Stromverteilung (positiver und negativer Pol) am Dendriten und somit zur Ausbildung eines Potentials. Durch die zahlreichen, synchron aktivierten Dendriten kommt es zur Summation der Potentiale und letztendlich zur Ausbildung eines messbaren Dipols. Während die Potentialschwankungen im EEG als Spannungsänderungen in Mikrovolt [μV] abgeleitet werden, so werden im MEG die durch Ströme induzierten Magnetfeldschwankungen in Femtotesla [fT] gemessen. Da das Magnetfeld rechtwinklig zum Stromfluss erzeugt wird, ist die ideale Orientierung der signalerzeugenden Hirnstrukturen zwischen MEG und EEG um 90° versetzt. Obwohl die Orientierung der pyramidalen Dendriten annähernd senkrecht zur Kortexoberfläche ist, können sie je nach Lage (Gyrus oder Sulkus) zur Ausbildung von tangentialen oder radialen Dipolen führen. Ein Nachteil des MEG besteht darin, dass die Messsensoren keine durch radiale Dipole induzierten Magnetfelder messen können.

⁷ Im Jahre 1929 beschrieb der deutsche Psychiater Hans Berger erstmals das EEG für den Menschen. Die nicht-invasiven Aufnahmen der elektrischen Hirnaktivität offenbarten eine oszillatorische Rhythmik. Berger beobachtete, dass die Rhythmik der elektrischen Aktivität der menschlichen Hirnrinde im EEG während des Wach- und Schlafzustands unterschiedlich aussah.

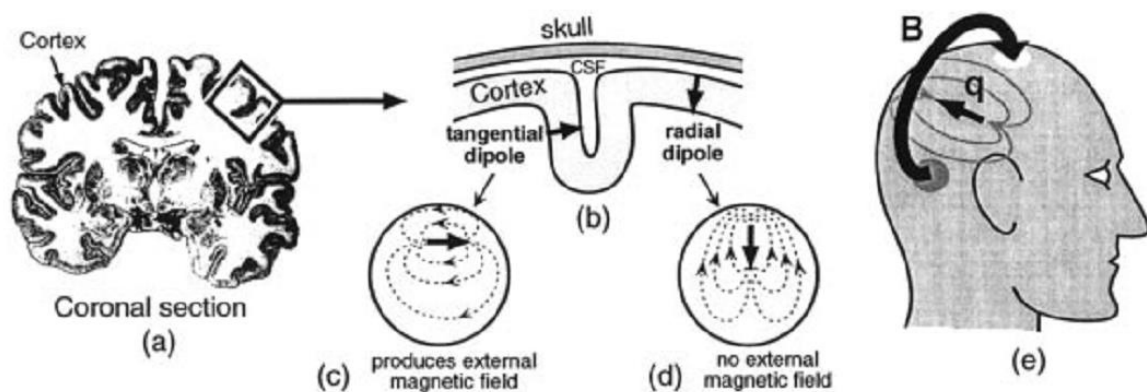


Abbildung 2.6: Ursprung des MEG-Signals

In **(a)** ist die koronale Sektion eines menschlichen Gehirns dargestellt, wobei der Kortex dunkel hervorgehoben ist. **(b)** Der Kortex besteht aus einer Vielzahl an Sulci und Gyri, wodurch der primär, senkrecht ausgerichtete Stromfluss in verschiedenen Winkeln zur Kopfoberfläche auftreten kann. Der Kopf kann als sphärischer Volumenleiter angesehen werden. In **(c)** ist ein tangentialer Stromdipol abgebildet, der ein für das MEG messbares magnetisches Feld produziert. Der radiale Stromdipol in **(d)** produziert kein Magnetfeld, welches außerhalb des Kopfes messbar ist. **(e)** Magnetfelder kortikaler Quellen treten aus dem Schädel aus und wieder ein. Erläuterung: Der schwarze Pfeil symbolisiert jeweils den Stromdipol, welcher von dem elektrischen Feld (durchgezogene oder gestrichelte graue Linien) begleitet wird. Der Buchstabe B kennzeichnet das Magnetfeld, welches vom dem Stromdipol ausgeht und um 90° zum elektrischen Feld versetzt ist (Abbildung aus (Vrba & Robinson, 2001))

Im EEG sind hingegen radiale als auch tangentiale Dipole messbar. Dafür erzielt die MEG die bessere Quellenlokalisierung der neuronalen Signale. Der Vorteil der Magnetfeldmessung besteht in der barrierefreien Ausbreitung der magnetischen Signale. Diese erfolgt ohne Beeinträchtigung durch das umgebende Gewebe wie z.B. Haut, Schädelknochen und Liquor. Im EEG hingegen werden die elektrischen Signale durch die unterschiedlichen Leitfähigkeiten des dazwischen befindlichen Gewebes beeinträchtigt, bzw. räumlich tiefpassgefiltert („verschmiert“), wodurch die räumliche Lokalisation der Generatoren weniger präzise ermittelt werden kann (Hämäläinen & Sarvas, 1987). Die neuronalen Potentialschwankungen, die durch Spannungsänderungen innerhalb der Neuronenverbände zu Stande kommen, werden im EEG mittels auf der Kopfhaut befestigter Elektroden abgeleitet. Im Vergleich dazu werden im MEG die durch Ströme induzierten Magnetfelder mit Hilfe spezieller Sensoren berührungsfrei gemessen. Die zeitliche Präzision beruht auf der direkten Messung der magnetischen Signale, welche die elektrischen Ströme aktiver Nervenzellen begleiten und gleichzeitig in den Messspulen eine elektrische Spannung induzieren.

Betrachtet man die Magnetfeldänderungen im Gehirn, so lässt sich feststellen, dass diese lediglich im Bereich von Femtotesla ($1\text{fT} = 10^{-15}$ Tesla) liegen (Büchel et al., 2005, S.23). Zur Aufzeichnung dieser schwachen neuromagnetischen Signale sind die Sensoren mit hochempfindlichen magnetischen Detektoren, den sogenannten SQUIDs (engl. *superconducting quantum interference device*, dt. *supraleitende Quanteninterferenzeinheit*) ausgestattet. Diese hoch sensitiven Sensoren wurden 1972 erstmals von David Cohen zur Messung des MEGs angewendet (Cohen, 1972). Sie bestehen aus einem supraleitenden Ring, der durch sogenannte *Josephson Kontakte* an zwei Stellen unterbrochen ist. An diesen Kontaktstellen bewirkt ein zunehmendes Magnetfeld zunächst einen Spannungsabfall und ab einem kritischen Wert kommt es zu einer Spannungsumpolung. Zusammengenommen beschreiben der Spannungsabfall und die Spannungsumpolung die Stärke des Magnetfeldes. Damit die SQUIDs ihre supraleitenden Eigenschaften erreichen bzw. einen möglichst geringen elektrischen Widerstand aufweisen, müssen sie ständig mit flüssigem Helium auf 4 Kelvin (-269.15°C) gekühlt werden (Cohen & Halgren, 2003). Innerhalb der SQUIDs werden die magnetischen Signale in einen zur Dichte des Magnetfelds proportionalen Stromfluss umgewandelt und gleichzeitig verstärkt. Die SQUIDs fungieren somit auch als Verstärker der schwachen neuronalen Signale und ermöglichen die Messung der magnetischen Gehirnaktivitäten im Femtotesla-Bereich.

Zusätzlich zu den SQUIDs benötigt man für jede Messung die sogenannten *Head Position Indicators (HPI Coils)*. Diese speziellen Sensoren fungieren als Lokalisationsspulen und erfassen die Kopfposition des Probanden relativ zu den in der Haube befindlichen Messsensoren. Hierzu werden die Spulen an den beiden preauriculären Punkten und am Nasion befestigt und zu Beginn jeder Messung elektrisch aktiviert. Hierdurch entstehen an den gewählten anatomischen Punkten kleine Magnetfelder. Diese werden vom MEG-System gemessen, wobei gleichzeitig die Spulenpositionen relativ zu den Messsensoren berechnet werden. Der Kopf des Probanden kann dadurch präzise ausgerichtet werden, so dass jeder Sensor möglichst den gleichen Abstand zur Kopfoberfläche aufweist. Mittels der gleichen anatomischen Landmarken können später zusätzlich die Sensorpositionen mit den individuellen anatomischen MRT-Daten in Einklang gebracht werden. Durch die Kombination der funktionellen MEG-Daten und der individuellen Anatomie wird die Zuordnung neuronaler Generatoren innerhalb anatomischer Strukturen ermöglicht. Außerdem dienen die Lokalisationsspulen der Bewegungsmessung. So können Messdurchgänge, in denen der Proband seinen Kopf mehr als den festgelegten Grenzwert (ca. 5-10 mm) bewegt, ausgeschlossen werden.

Zur Messung der schwachen neuromagnetischen Signale benötigt man nicht nur spezielle Sensoren, sondern zusätzlich eine effektive Abschirmung gegenüber zahlreichen externen Störquellen. Autos, Stromleitungen, Aufzüge etc. erzeugen in Stadtumgebungen einen magnetischen Rauschpegel von 10^{-7} Tesla und somit ein erheblich größeres Magnetfeld als die schwachen neuromagnetischen Signale, die unter 10^{-12} Tesla liegen (Cohen & Halgren, 2003). Die MEG-Systeme erhalten einerseits eine passive Abschirmung, indem sie in einer magnetisch abgeschirmten Kammer aufgebaut werden. Diese Kammer besteht aus mehreren Lagen Aluminium und Mu-Metall (Nickel-Eisen-Legierung). Zusätzlich befindet sich

im MEG-Dewar ein Referenzsystem oberhalb der SQUIDS. Die darin enthaltenen Referenzspulen befinden sich somit in größerer Entfernung zum Kopf des Probanden als die Messspulen und dienen deshalb hauptsächlich der Verrechnung weiter entfernter Störsignale. Das an den Referenzspulen aufgezeichnete Signal wird dabei von dem Signal der Messsensoren abgezogen. Zum anderen werden in modernen MEGs spezielle Messsensoren, sogenannte Gradiometer verwendet, die durch ihre gegensätzliche Anordnung zweier Spulen die Störquellen aus dem Summensignal herausdifferenzieren können. Dies beruht darauf, dass die Magnetfelder von entfernten Störquellen eine wesentlich geringere Ortsabhängigkeit aufweisen und sich ihre Stärke dadurch im Gegensatz zu den Magnetfeldern im Gehirn räumlich nur langsam verändert. Weit entfernte Störquellen lösen somit an beiden Spulen des Gradiometers ein vergleichbares Magnetfeld aus, da ihre Intensität mit der Entfernung quadratisch abnimmt. Somit werden sie bei der Berechnung des Magnetfeldgradienten ausgeschlossen.

Je nach Anordnung der Gradiometerspulen kann zwischen 2 Typen unterschieden werden. Axiale Gradiometer bestehen aus zwei Spulen, die mit entgegengesetzter Windung symmetrisch übereinander angeordnet sind. Hierdurch entsteht zwischen der ersten und zweiten Spule ein Abstand von wenigen Zentimetern. Dies ermöglicht zum einen die Messung des Magnetfeldgradienten in radialer Richtung und zum anderen die Unterdrückung der Störquellen (siehe Abbildung 2.7: (B)). Bei planaren Gradiometern sind die beiden Spulen nebeneinander angeordnet und detektieren am empfindlichsten die Quellen, die direkt unter ihnen liegen (siehe Abbildung 2.7: (C)). Der axiale Gradiometer detektiert hingegen den positiven und negativen Pol des Magnetfeldes, die sich beide konzentrisch in der Umgebung der Quelle ausbreiten.

Die ersten MEG-Systeme bestanden lediglich aus einem Magnetometer bzw. einer Spule, wodurch nur die magnetische Aktivität von begrenzten Hirnbereichen gemessen werden konnte (siehe Abbildung 2.7: (A)). Heute werden bis zu 400 Messsensoren (Gradiometer) in axialer oder planarer Anordnung in einer Art Helm angebracht, wodurch der Kopf von fast allen Seiten umschlossen wird. Dies ermöglicht die Messung der kompletten Kortexaktivität und führt zu einem besseren Verständnis der zeitlichen Abläufe im Gehirn, die oftmals gleichzeitig innerhalb unterschiedlicher Gehirnregionen stattfinden.

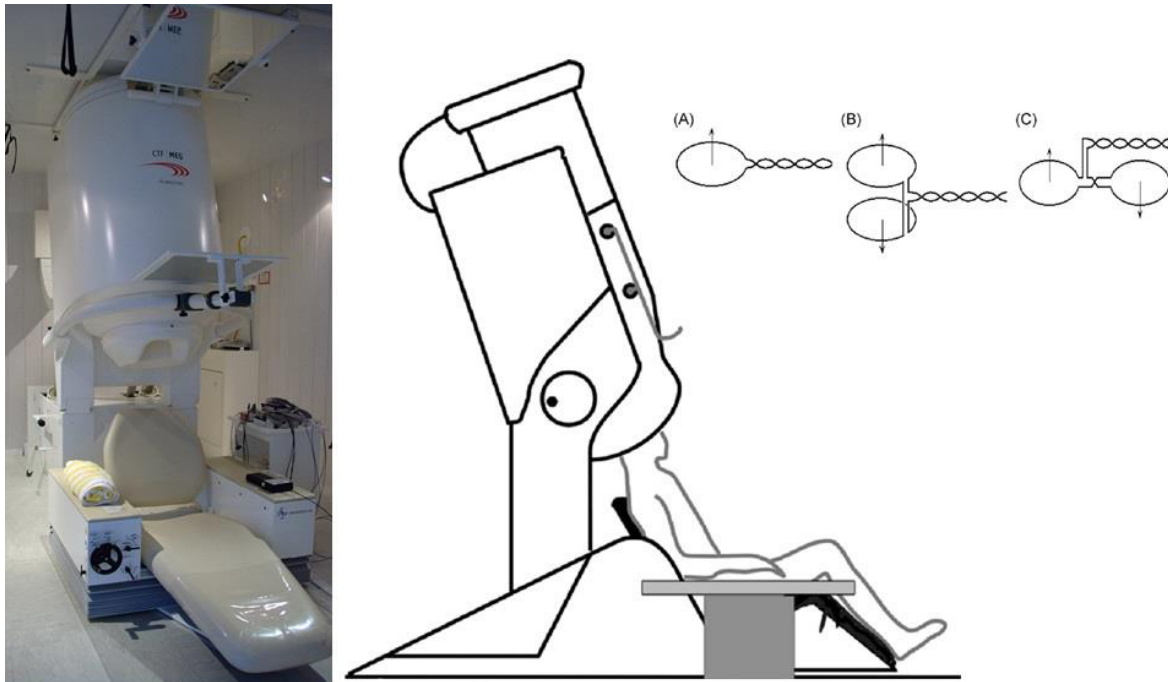


Abbildung 2.7: Darstellung des MEG-Systems und verschiedener Nachweisspulen

Links: Fotografie des MEG-Systems in Frankfurt am Main (VSM MedTech, Port Coquitlam, Canada). Das Ganzkopf-MEG befindet sich in einem magnetisch abgeschirmten Raum. Über der MEG-Haube befindet sich der mit flüssigem Helium gefüllte Dewar, der die 275 axialen Gradiometer bzw. SQUIDS enthält (Foto von <http://www.bic.uni-frankfurt.de/>). **Rechts:** Schematische Darstellung des MEG-Systems. Die Probanden nehmen zur Messung auf einem verstellbaren Stuhl platz. Dieser wird anschließend so eingestellt, dass der Kopf des Probanden sich in der Mitte der MEG-Haube befindet und leicht die Oberfläche der Haube berührt. So ist gewährleistet dass alle Sensoren den Kopf des Probanden bestmöglich umschließen. Die Sensoren können je nach MEG-System aus unterschiedlichen Nachweisspulen aufgebaut sein: **(A)** Magnetometer, **(B)** axiale Gradiometer und **(C)** planare Gradiometer (verändert nach (Pollok & Schnitzler, 2010)).

2.2.2 Darstellung der MEG-Signale - Topographie und Dipolanalyse

Die Magnetenzephalographie misst die magnetischen Effekte an der Schädeloberfläche und erhält dadurch die Topographie des Magnetfeldes, welches durch die neuro-elektrische Aktivität zustande kommt. In Abhängigkeit von der Stärke der gemessenen Aktivität und der Anzahl an Sensoren kann die Topographie, bestehend aus einem oder mehreren Dipolen, hinsichtlich des Quellenursprungs, der Quellentiefe sowie der Orientierung der Quelle interpretiert werden. An jedem Sensor, bzw. Messpunkt an der Schädeloberfläche, wird in Abhängigkeit des Magnetfeldes ein Strom induziert. Hierbei werden jedoch nur jene magnetischen Flusslinien gemessen, die senkrecht aus dem Kopf ein- und austreten. Topographisch betrachtet erzeugt ein von Magnetometern oder axialen Gradiometern gemessener Dipol in der Regel zwei Extrema: das Maximum, an dem die magnetischen Feldlinien den Schädel verlassen und das Minimum, an dem das Magnetfeld wieder in den Schädel eintritt. Zwischen diesen Extrema wird die Quelle des Magnetfeldes vermutet. Die Quelle an sich ist jedoch mittels Magnetometern oder axialen Gradiometern nicht messbar, da hier die Flusslinien waagrecht zur Schädeloberfläche verlaufen. Abweichungen von der Senkrechten induzieren schwächere bis gar keine Ströme, weshalb sich die magnetischen Flusslinien um die Extrema kontinuierlich abschwächen. Das bipolare Magnetfeld spiegelt sich somit in einer Dipolquelle wieder, die von einem positiven und negativen Pol umgeben ist. Zusätzlich geben der Abstand zwischen den Extrema sowie die Stärke der gemessenen Aktivität Auskunft über den Ort der Quelle. Tiefliegende Generatoren erzeugen Extrema, die im Vergleich zu oberflächennahen Quellen weiter auseinander liegen. Zudem sind die Magnetfelder tiefliegender Quellen schwächer und induzieren somit einen geringeren Strom in den Magnetometern. Dies ist mit dem *Biot-Savart-Gesetz* zu erklären, welches besagt, dass mit zunehmendem Abstand der Sensoren zur Quelle das Magnetfeld mit dem Faktor $1/r^2$ (r = Abstand vom Sensor zur Quelle) abnimmt (Hämäläinen, Hari, & Ilmoniemi, 1993). Der Kopf des Probanden sollte deshalb möglichst dicht in der MEG-Haube anliegen, um den Abstand zu den Detektoren so gering wie möglich zu halten. Subkortikale Strukturen sind deshalb mittels MEG nur schwer messbar. Die Orientierung des Stromdipols wird oft durch einen Pfeil symbolisiert und kann durch die Rechte-Hand-Regel bestimmt werden (siehe Abbildung 2.6). Anhand dieser Kenntnisse ist es möglich, die Diplostrukturen der zweidimensionalen Aktivierungskarten, die die neuronalen Prozesse reflektieren, zu deuten. Enthält der MEG planare Gradiometer, zeigt sich in der Topographie das Maximum direkt über der Position der Dipolquelle. Dies erleichtert die Interpretation der neuronalen Oberflächenaktivitäten, weshalb zur Visualisierung oftmals im Nachhinein die axiale in eine planare Darstellung umgerechnet wird. Dieses Verfahren wurde auch in der ersten Studie der vorliegenden Dissertation angewandt und wird im Kapitel 3.3.2 genauer erläutert.

2.2.3 Quellenrekonstruktion – inverses Problem

Die MEG misst die neuromagnetischen Signale auf der Ebene der Sensoren. Möchte man nun wissen welche neuronalen Quellen bzw. Generatoren dieser Oberflächenaktivierung zugrunde liegen, muss man eine Quellenlokalisation durchführen. Die Rekonstruktion der neuronalen Quellen steht allerdings vor einem mathematischen Problem, das sich in zwei Teile aufgliedern lässt: Das Vorwärtsproblem (*engl. forward problem*), welches als mathematisch unstrittig angesehen wird, und das inverse Problem, das als schlecht gestellt gilt und somit keine eindeutige Lösung zulässt. Das Vorwärtsproblem beschreibt die Ausbreitung des Magnetfeldes von der Quellenebene in den Sensorraum, wohingegen das inverse Problem versucht, von der gemessenen Sensoraktivierung Rückschlüsse auf die zugrundeliegende Quelle zu ziehen (Gross et al., 2013).

Ersteres, das Vorwärtsproblem, benötigt ein theoretisches Modell, das das Gehirn als einen Volumenleiter oder als sogenanntes Kopfmodell beschreibt. Hierfür kann eine Kugel mit konstanter Leitfähigkeit modelliert werden, oder die etwas komplexeren Modelle, wie sogenannte *boundary element Modelle* (Pollok & Schnitzler, 2010), *single spheres* oder *multiple spheres*. Am besten verwendet man jedoch die individuellen anatomischen Informationen jedes Probanden. Mit Hilfe des anatomischen MRTs kann eine geometrische Oberfläche des Schädelknochens erstellt werden. Die anschließende Koregistrierung der funktionellen MEG-Informationen mit den anatomischen MRT-Informationen ermöglicht eine genauere oberflächenbasierte Anpassung (Gross et al., 2013). Ist die Quelle der neuronalen Aktivität bekannt, so kann mittels des *Biot-Savartschen-Gesetzes* die Magnetfeldverteilung an der Schädeloberfläche berechnet werden (Hämäläinen et al., 1993).

Die Rohdaten des MEG bestehen jedoch aus der Verteilung der magnetischen Feldlinien, von denen auf die zugrundeliegenden Hirnaktivitäten, bzw. Dipolquellen, geschlossen werden soll. Der Nachteil der Lokalisation von magnetenzephalographischen Daten besteht in der Nichteindeutigkeit des inversen Problems, auf die Helmholtz bereits 1853 hinwies (Pollok & Schnitzler, 2010). Zum einen haben wir nur eine begrenzte Anzahl an Messungen und Sensoren im Vergleich zu der möglicherweise hohen Quellenanzahl. Zum anderen bestehen eventuell Stromkonfigurationen, die durch das MEG nicht erfasst werden. Des Weiteren lässt sich das externe Magnetfeld durch unendlich viele Quellenkonfigurationen erklären. Um das inverse Problem zu lösen, müssen Vorannahmen über die Arbeitsweise des Gehirns oder Einschränkungen (*engl. constraints*) der Parameter getroffen werden. Einschränkungen könnten z.B. durch die Annahme einer geringen Quellenanzahl innerhalb eines gewissen Zeitrahmens getroffen werden (Gross et al., 2013).

Es gibt mittlerweile verschiedene Methoden, um das inverse Problem zu lösen, die sich in parametrische (für normalverteilte Daten) und nonparametrische Techniken (für nicht normalverteilte, „verteilungsfreie“ Daten) aufteilen lassen. Die auch in unseren Studien angewendete nonparametrische „beamforming“-Technik verwendet räumliche Filter zur Abschätzung der Lokalisation von kortikalen Aktivitäten. Hierbei werden anhand der extern

gemessenen Magnetfelder geeignete räumliche Filter berechnet, die zur Bestimmung der Stärke von Quellenaktivitäten für jede beliebige intrazerebrale Koordinate verwendet werden. Hierfür wird die gemessene Gehirnanatomie zuvor in ein dreidimensionales Raster aufgeteilt, wodurch anschließend für jeden Voxel (dreidimensionaler Rasterpunkt) die Quellenstärke berechnet werden kann. Die „beamforming“-Technik beinhaltet verschiedene Methoden zur Berechnung der Quellenschätzwerte. Die sogenannte *Dynamical Imaging of Coherent Sources (DICS)* Methode ist ein Verfahren, das zur Berechnung der Schätzwerte in der Frequenzdomäne herangezogen wird (Gross et al., 2001). Dem entgegen steht z.B. die *Linearly Constrained Minimum Variance (LCMV)* Methode, die die Quellenschätzwerte innerhalb der Zeitdomäne berechnet (Van Veen, van Drongelen, Yuchtman, & Suzuki, 1997). Die DICS-Methode wurde in der vorliegenden Dissertation angewendet und wird in diesem Zusammenhang in Kapitel 3.3.3 genauer beschrieben. Allgemein wird die „beamforming“-Technik zur räumlichen Darstellung der dreidimensionalen Verteilung der neuronalen Stärke auf der Quellenebene verwendet. Diese Quellenverteilung wird auf das individuelle anatomische MRT-Bild projiziert, wodurch die Quellen den Gehirnarealen zugeordnet werden können.

Es ist häufig sinnvoll, die gesuchte Aktivität mit einer Kontrollbedingung oder Baseline zu kontrastieren, da sich die stärkste Aktivität tendenziell immer in der Mitte des Gehirns befindet. Um dieser Tendenz entgegenwirken zu können, werden z.B. prä- und post-Intervalle innerhalb eines Durchgangs miteinander kontrastiert, oder man vergleicht ein bestimmtes Zeitintervall innerhalb einer oder zwischen mehreren Bedingungen (für Details siehe: <http://fieldtrip.fcdonders.nl/tutorial/beamformer>).

Je nach verwendeter Quellenrekonstruktions-Methode und den damit verbundenen unterschiedlichen Vorannahmen können die Ergebnisse variieren. Es wird das bestmögliche Ergebnis mit der geringsten Varianz angestrebt, doch ein eindeutiges Ergebnis ohne Vorannahmen oder Beschränkungen kann durch das inverse Problem nicht erreicht werden. Abbildung 2.8 zeigt einen umfassenden Überblick, angefangen bei der MEG-Aufzeichnung der neuronalen Signale bis hin zur Visualisierung der Quellenaktivitäten. Die dargestellte Verarbeitungskette veranschaulicht die zahlreichen Schritte die zur Gewinnung, Aufbereitung und Visualisierung der neuronalen Aktivitäten nötig sind.

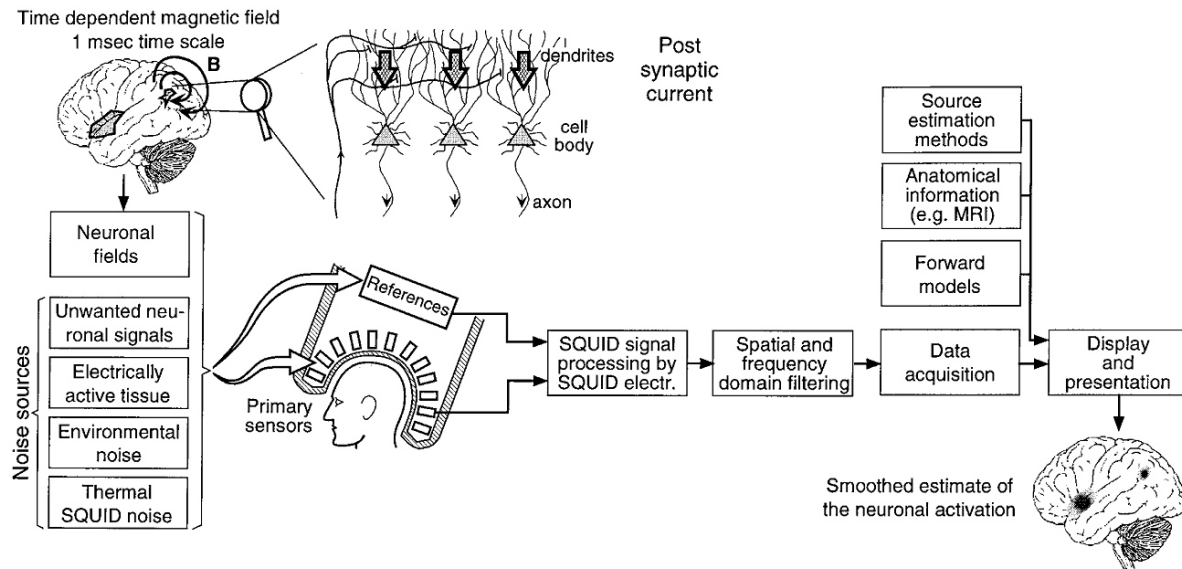


Abbildung 2.8: Verarbeitungskette: neuronale Ebene->MEG->Datenanalyse->Visualisierung

Zusammenfassende Darstellung der Verarbeitungskette von der neuronalen Ebene, über die MEG-Messung bis hin zur Datenanalyse mit anschließender Visualisierung der Hirnsignale. Die Abbildung zeigt schematisch wie z.B. ein Geräusch auf neuronaler Ebene durch pyramidale postsynaptische Summation zu einem mittels MEG messbaren Signal wird. Die SQUIDS bzw. Messsensoren des MEG zeichnen jedoch zusätzlich zur neuromagnetischen Hirnaktivität zahlreiche Störgeräusche (*engl. noise*) auf. Störgeräusche aus der Umgebung werden durch die Referenz- sowie durch die Gradiometerspulen (der modernen MEG-Geräte) eliminiert (räumliches Hochpassfiltern). Zusätzlich wird ein Bandpassfilter angewendet, um die neuromagnetischen Signale auf den gewünschten Frequenzbereich zu reduzieren. Die resultierenden MEG-Daten repräsentieren das Magnetfeld an der Kopfoberfläche bzw. auf der Sensorebene. Um Informationen über die neuronalen Generatoren dieser Aktivitäten zu erhalten, müssen die Quellenaktivitäten berechnet werden. Dieser Prozess benötigt zusätzliche Informationen wie die anatomische Hirnstruktur, die Berechnung des Vorwärtsmodells der neuronalen Quellen und eine geeignete Methode zur Berechnung der Quellschätzwerte der gemessenen Magnetfelder. Die Quellenrekonstruktion liefert geglättete Schätzwerte der neuronalen Quellenaktivität, die in Form von Hirnbildern visualisiert wird und eine Interpretation der Hirnsignale in der Quellenebene ermöglicht (Vrba & Robinson, 2001).

Das nächste Kapitel beschäftigt sich mit den verschiedenen Techniken der MEG-Datenanalyse auf Sensorebene. Zunächst wird ein kurzer Überblick zu den Analysetechniken der ereigniskorrelierten Felder gegeben (Kapitel 2.3.1). Der Fokus der vorliegenden Arbeit lag jedoch auf den oszillatorischen Hirnsignalen, deren unterschiedliche Analysetechniken im Folgenden umfassend beschrieben werden (Kapitel 2.3.2).

2.3 Techniken der MEG-Datenanalyse

Die Analyse von MEG-Signalen verfolgt das Ziel, die gemessenen Hirnaktivitäten bezüglich eines bestimmten Ereignisses (bzw. Stimulus) zu untersuchen. Die kortikale Gehirnaktivität, auch Oberflächenaktivierung genannt, kann in Form von evozierten ereigniskorrelierten Feldern und als Zeitreihen von oszillatorischer Aktivität dargestellt werden. Zusätzlich können die neuronalen Signale durch das Anwenden einer Quellenanalyse auf die kortikale Ebene projiziert werden.

Das Konzept dieser unterschiedlichen Analysetechniken beruht jeweils auf der Annahme, dass interessante Signalanteile in einem zeitlichen Bezug zum Stimulus auftreten und gleichzeitig eine spezifische Wellenform aufzeigen. Im Folgenden wird nur ein kurzer Überblick über die ereigniskorrelierten Felder gegeben, da der Fokus in den hier durchgeführten Studien auf der oszillatorischen Aktivität und deren Lokalisation in der Quellenebene lag.

2.3.1 Ereigniskorrelierte Felder

Die wohl gängigste Technik der Datenanalyse ist die Ermittlung der ereigniskorrelierten Potentiale (EKP, *engl. event related potential (ERP)*), die zur Beschreibung der elektrischen Potentialveränderungen im EEG herangezogen werden. Analog hierzu werden im MEG die ereigniskorrelierten Felder (EKF, *engl. event related fields (ERF)*) ermittelt, welche die Magnetfeldveränderungen beschreiben. Diese klassische Analysetechnik beruht auf einer wiederholten Stimuluspräsentation zu festgelegten Zeitpunkten, um feststellen zu können, wann und wo ein bestimmter kognitiver Prozess im Gehirn stattfindet. Die neuronale Aktivität kann dabei durch den Stimulus oder durch Aufmerksamkeitsprozesse getrieben sein und wird als sogenannte evozierte Aktivität an jedem Sensor aufgezeichnet. Die zugrundeliegende Idee beruht auf der Annahme, dass neuronale Antworten zeitlich gebunden zu einem spezifischen Event bzw. Stimulus auftreten. Bei der Analyse der EKFs bzw. EKPs werden nur die Signalanteile sichtbar, die eine Wellenform mit einer konstanten Phasenbeziehung zum Stimulus aufweisen. Dies kommt durch die Mittelung zahlreicher Durchgänge zustande. Hierbei werden innerhalb eines definierten Intervalls, das jede einzelne Stimulusdarbietung umschließt, die Signalanteile für jeden einzelnen Sensor extrahiert und über alle Wiederholungen einer Stimulusklasse gemittelt. Die zufälligen Potentialverschiebungen werden bei diesem Verfahren herausgemittelt und es bleiben nur die konstanten phasengebundenen Reizantworten übrig. Gleichzeitig hat die Mittelung der Durchgänge die Funktion, die extrinsischen und intrinsischen Störsignale, die innerhalb eines einzelnen Durchgangs oftmals höher sind als die durch den Stimulus evozierten Hirnsignale, auszuschließen. Da die Störsignale zufällig und somit nicht phasengebunden zum Stimulus auftreten sollten, können sie durch die Mittelung zahlreicher Signalabschnitte entfernt werden. Dies verbessert das Signal-Rausch-Verhältnis (*engl. signal-to-noise ratio (SNR)*) und man erhält ein repräsentatives Mittelwertsignal der konstanten neuronalen Antworten, die als EKP bzw. EKF bezeichnet werden.

Mittels statistischer Verfahren können nun die verschiedenen Komponenten des evozierten Potentials bzw. Feldes untersucht werden. Die Komponenten werden an Hand ihrer Polarität (Positivierung (P) oder Negativierung (N)) und ihres zeitlichen Auftretens eingeteilt. So steht die Abkürzung N1 oder N100 für eine negative Potential- bzw. Magnetfeldveränderung, die 100 ms nach dem Stimulus auftritt, wohingegen die P2 oder P200 eine Positivierung darstellt, die 200 ms nach dem Stimulus in Erscheinung tritt. Die frühen Komponenten (bis zu 100 ms) werden überwiegend von den physikalischen Reizeigenschaften bestimmt, während die späteren Komponenten z.B. Aufmerksamkeitsprozesse oder die Aufgabenverarbeitung widerspiegeln. Letztere schließen somit eher psychologische Faktoren mit ein.

Anhand statistischer Untersuchungen der Topographie, Amplitudendifferenzen und – latenzen sowie der Flächen unter den einzelnen Komponenten können Aussagen über die Unterschiede der evozierten Antworten für verschiedene Ereignisse (unterschiedliche Stimulusklassen oder Versuchsbedingungen) getroffen werden. Die Amplitude bzw. die Stärke der evozierten Antwortkomponente ist somit abhängig von dem jeweiligen Ereignis bzw. von dem Ort, an dem diese Information im Gehirn verarbeitet wird. Hierbei ist zu beachten, dass tieferliegende neuronale Strukturen ein schwächeres Oberflächensignal liefern als oberflächennahe Gehirnregionen. Außerdem spielt die flächenmäßige Ausdehnung und somit die Anzahl aktivierter Sensoren ebenfalls eine Rolle für die Stärke der evozierten Antwort.

2.3.2 Oszillatorische Aktivität – Zeitreihenanalysen spektraler Aktivität

Das kontinuierliche MEG-Signal enthält neben ereigniskorrelierten Feldern auch oszillatorische Komponenten, die ebenfalls während kognitiven Prozessen zu beobachten sind. Die oszillatorische Aktivität wird durch Frequenz, Phase und Amplitude definiert. Generell ist bei der Spektralanalyse zu beachten, dass die oszillatorischen Signale nicht zwangsläufig phasengebunden zu einem Stimulus auftreten. Sie werden deshalb in phasengebundene (evozierte) und phasenungebundene (induzierte) oszillatorische Aktivitäten aufgeteilt (Tallon-Baudry & Bertrand, 1999). Um den kontinuierlichen bzw. oszillierenden Prozess von stimulusgebundenen und -ungebundenen Signaländerungen zu untersuchen, werden sogenannte Zeitreihenanalysen zur Berechnung des Zeit-Frequenz-Spektrums angewandt. Hierbei werden zwei unterschiedliche Vorgehensweisen angewandt, um die evozierten oder induzierten oszillatorischen Aktivitäten zu betrachten (siehe Abbildung 2.9).

Die evozierten oszillatorischen Aktivitäten stehen wie die klassischen evozierten Potentiale/Felder in einer konstanten Phasenbeziehung zu dem vorangegangenen Stimulus. Die interessierenden Signalanteile weisen eine bestimmte Wellenform und einen festen zeitlichen Bezug zum Stimulus auf. Durch die Mittelung mehrerer Durchgänge einer wiederholten Stimuluspräsentation können die evozierten oszillatorischen Signale extrahiert werden (Herrmann, Munk, & Engel, 2004).

Ein Stimulus kann jedoch auch ein Signal hervorrufen, das von Durchgang zu Durchgang eine unterschiedliche Phasenbeziehung zum Stimulus hat. Phasenungebundene Aktivitäten werden zur besseren Unterscheidung als induzierte Signale bezeichnet. Durch Mittelung der Durchgänge würde sich das phasenverschobene Signal stark abschwächen anstatt zu verstärken. Diese induzierten oszillatorischen Signale müssen deshalb zuerst im Einzeldurchgang mittels einer Frequenz-Transformation (z.B. Wavelet-Transformation oder Fourier-Transformation) in den Frequenzraum überführt werden, bevor sie über die Durchgänge gemittelt werden können. Durch die Transformation in den Frequenzraum ist es möglich, die induzierten oszillatorischen Signale zu erfassen (Tallon-Baudry & Bertrand, 1999).

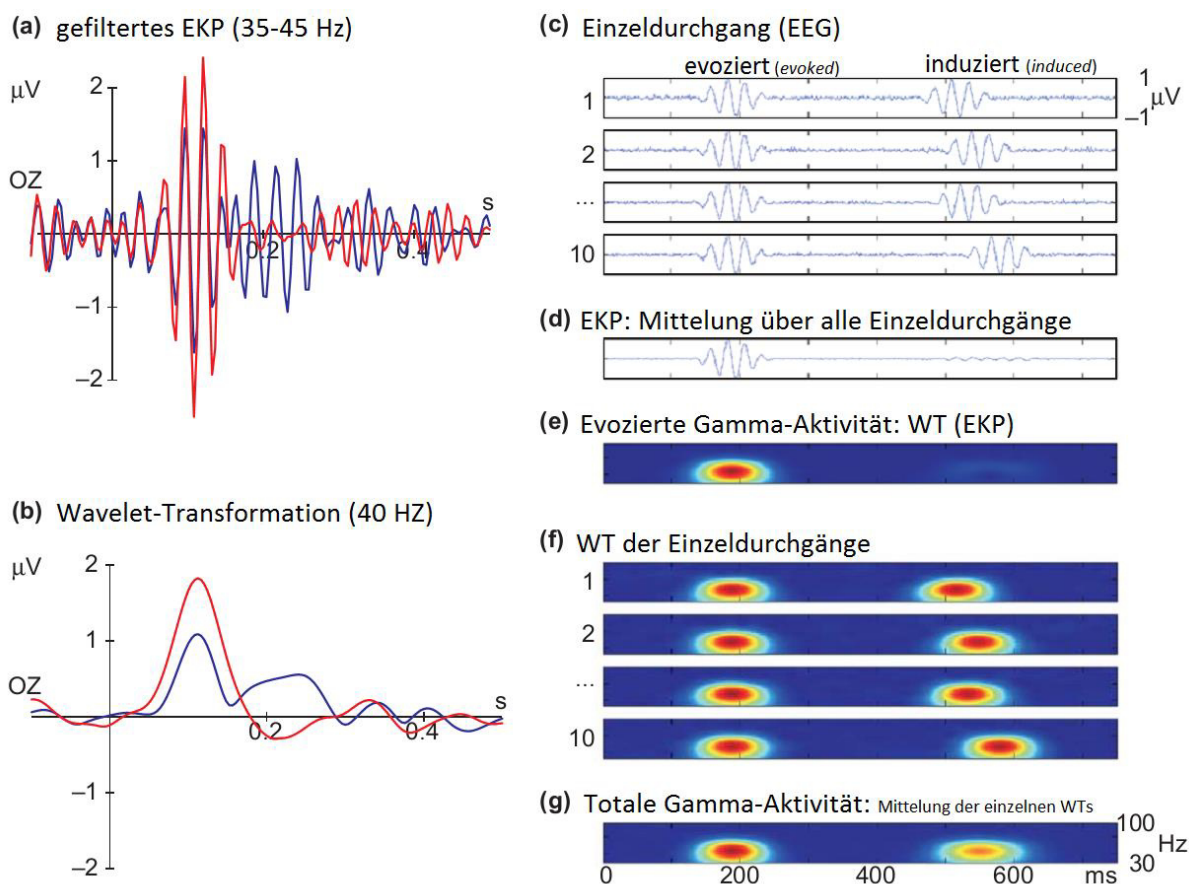


Abbildung 2.9: Analyse der evozierten und induzierten Gammaband-Oszillationen im EEG

(a) In klassischen EKP-Analysen wird zunächst ein Bandpassfilter (hier 35-45 Hz) angewendet, um die oscillatorische Aktivität in einem definierten Frequenzbereich sichtbar zu machen. In diesem Beispiel ist das gefilterte EKP für die EEG-Elektrode OZ dargestellt. Die blaue und rote Linie veranschaulichen die evozierten GBR unter verschiedenen Stimulus-Bedingungen. **(b)** Durch Anwendung der sogenannten Wavelet-Transformation wird lediglich die Amplitude der Oszillationen ausgegeben, ohne die oscillatorischen Signal-Fluktuationen zu zeigen. Die zwei Linien zeigen nun den Zeitverlauf der evozierten 40 Hz Aktivität für die gleichen experimentellen Bedingungen wie in (a). **(c-g)** Um die evozierten und induzierten Oszillationen voneinander unterscheiden zu können, muss die Mittelung sowie die Frequenz-Transformation in unterschiedlicher Reihenfolge angewendet werden. **(c)** Zur Illustration der 2 Vorgehensweisen wurden 10 simulierte Durchgänge verwendet, um die frühe evozierte und späte induzierte GBA enthalten. **(d)** Die Mittelung über alle Einzeldurchgänge ergibt das EKP. **(e)** Wird die Wavelet-Transformation (WT) auf das EKP angewendet erhält man nur die evozierte GBA. **(f)** Die totale Gamma-Aktivität, die zugleich evozierte und induzierte Komponenten beinhaltet, erhält man, wenn die Einzeldurchgänge vor der Mittelung in die Frequenzdomäne überführt werden. **(g)** Die Mittelung der absoluten Werte der einzelnen Wavelet-transformierten Durchgänge ergibt die Gesamtaktivität. Während die induzierten Oszillationen nur in der Mittelung der wavelet-transformierten Einzeldurchgänge sichtbar wird (g), zeigt sich die evozierte Aktivität in beiden Vorgehensweisen. Abbildung modifiziert nach (Herrmann, Munk, et al., 2004)

Die Frequenzanalyse der spektralen Aktivität gibt Auskunft über die relative Stärke der verschiedenen Frequenzbänder (Alpha, Beta, Gamma etc.) innerhalb eines gewissen Zeitfensters. Um die Spektralaktivität zu berechnen, werden die MEG-Daten einer Fourier-Transformation unterzogen. Die kontinuierlichen aperiodischen Signale werden dabei in ein kontinuierliches Spektrum zerlegt, das die frequenzabhängigen Signalbestandteile der MEG-Daten widerspiegelt. Genauer gesagt erhält man ein Power-Spektrum, das angibt, wie stark jedes Frequenzband zu einem gewissen Zeitpunkt vertreten war.

Das kontinuierlich aufgezeichnete neuronale Signal (z.B. MEG-Signal) wird im Regelfall in Blöcken verarbeitet. Entspricht die Blocklänge jedoch nicht dem natürlichzahligen Vielfachen der Signalperiode, kann es zu sogenannten Leck-Effekten (*engl. leakage effect*) kommen. Das mittels Fourier-Transformation errechnete Frequenzspektrum wird zu breit bzw. „verschmiert“. Dies beruht auf der Eigenschaft der Fourier-Transformation, die bei der Multiplikation von Signalen gleichzeitig eine Faltung im Frequenzraum bewirkt. Um dem entgegenzusteuern verwendet man geeignete Fensterfunktionen (z.B. Gauß- oder Hanning-Fenster) die meistens zu Beginn des Analysezeitfensters „eingebledet“ und am Fensterende „ausgebledet“ werden. Die Multiplikation der Fensterfunktion mit dem Signal bewirkt eine künstliche Periodisierung des Signals innerhalb des Analysezeitfensters und vermindert dadurch den Leck-Effekt wodurch letztendlich eine Frequenzglättung erreicht wird. Neben der Beeinflussung der spektralen Verbreiterung zeigen sich je nach verwendeter Fensterfunktion eine unterschiedliche Frequenzselektivität und ein unterschiedlicher spektraler Abtastfehler. Die Wahl einer Fensterfunktion unterliegt somit immer einem gewissen Kompromiss, den es zuvor abzuwägen gilt.

Das Power-Spektrum enthält verschiedene Frequenzbänder, die anhand charakteristischer Merkmale und ihrer Beziehung zu unterschiedlichen Verhaltens- bzw. Aktivierungszuständen eingeteilt wurden (siehe nächstes Kapitel 2.3.3 Einteilung in Frequenzbänder auf S.41). Nachfolgend wird ein tieferes Verständnis der Oszillationen im Gamma-Frequenzbereich vermittelt (Kapitel 2.4), wobei die funktionelle Bedeutung der Gamma-Oszillationen (Kapitel 2.4.1) sowie der Zusammenhang zwischen Gamma-Oszillationen und Verhalten (Kapitel 2.4.2) im Fokus stehen werden.

2.3.3 Einteilung in Frequenzbänder

Bereits 1929 entdeckte Berger, dass die Hirnaktivitäten des Menschen unterschiedliche Rhythmen aufweisen. Er beschrieb daraufhin zuerst den Alpha- und etwas später den Beta-Rhythmus. Gleichzeitig beobachtete er, dass diese beiden Rhythmen durch unterschiedliche Wachzustände moduliert werden (Berger, 1929). Etwas später wurden weitere Rhythmen in tiefer und höher gelegenen Frequenzbändern beobachtet, die gemäß der Nomenklatur von Berger ebenfalls mit griechischen Buchstaben bezeichnet wurden. Die Zerlegung des EEG-Signals in verschiedene Frequenzbänder ermöglichte es, bestimmte Frequenzbereiche separat zu betrachten und Rückschlüsse auf den zugrundeliegenden Verhaltenszustand zu schließen. Generell lassen sich die oszillatorischen Aktivitäten in folgende Frequenzbänder einteilen:

Frequenzband	Frequenzbereich	Verhaltenszustand	Signalamplitude
Delta	0-4 Hz	traumlose Tiefschlafphasen	variabel
Theta	4-7 Hz	leichter Schlaf	50-100 μ V
Alpha	8-12 Hz	Ruhe, Wachzustand bei geschlossenen Augen	10-150 μ V
Beta	13-30 Hz	wach, aufnahmebereit, Stress	< 25 V
Gamma	30-100 Hz	diverse kognitive Prozesse (z.B. Lernen)	1-10 μ V

Tabelle 2.1: Charakteristische Frequenzbänder

Die Einteilung der oszillatorischen Gehirnaktivität in charakteristische Frequenzbänder erfolgt anhand unterschiedlicher Frequenzbereiche. Jeder Frequenzbereich lässt sich grob einem Verhaltenszustand zuordnen, bei dem er vorherrschend zu beobachten ist. Die Signalamplitude nimmt dabei mit zunehmender Frequenz ab.

Aufmerksamkeit, Wachheit und Traumphasen im Schlaf werden meistens mit hochfrequenten Rhythmen und einer niedrigen Amplitude im Spontan-EEG assoziiert. Traumlose Schlafphasen und komatöse, pathologische Zustände werden hingegen mit niederfrequenten Rhythmen und einer hohen Amplitude in Verbindung gebracht. Dies könnte dadurch zu erklären sein, dass bei komplexen kognitiven Aufgaben viele kleine Neuronengruppen in sich synchron feuern, aber nicht zwingend simultan mit ihren benachbarten Neuronengruppen. Dies hat eine geringe weitreichende Synchronizität und in der Summe bzw. an der Kopfoberfläche eine kleine Amplitude zur Folge. In Ruhe und Schlafphasen mit geringer kognitiver Aktivität wird ein Großteil der kortikalen Neuronen durch einen gemeinsamen langsamen rhythmischen Input aus tieferen Zentren erregt, wodurch eine großflächige Synchronizität mit einer hohen Amplitude vorherrschend ist (Bear, Connors, & Paradiso, 2009, 662-663).

Da sich die vorliegende Arbeit mit kognitiven Verarbeitungsprozessen innerhalb des Kurzzeitgedächtnisses beschäftigt, ist vor allem die Gammabandaktivität (GBA) von Interesse. Im Folgenden soll nun ein Überblick über die bisherigen Befunde sowie der funktionellen Bedeutung oszillatorischer Gammabandaktivität gegeben werden.

2.4 Definition der Gammaband –Oszillationen

Im Jahr 1936 wurden die hochfrequenten Oszillationen im Bereich von 30-100 Hz erstmals als Gammaband definiert (Jasper & Andrews). Heutzutage findet sich teilweise auch eine Aufteilung in ein niedriges (30-60 Hz) und ein hohes Gammaband (60-90 Hz) (Liu et al., 2008). Eine weitere Unterteilung erfolgte im Jahr 1992. Galambos definierte das Gammaband gemäß 3 unterschiedlicher Typen: evozierte, induzierte und spontane Oszillationen. Diese Einteilung wurde auf Basis eines möglichen zeitlichen Bezugs, bzw. einer eventuell vorliegenden Phasenbindung zwischen Ereignis und GBA getroffen (siehe in Kapitel 2.3.2 auf S.38).

Die spontanen Oszillationen treten völlig unabhängig von Stimuluspräsentationen auf und weisen somit weder einen zeitlichen Bezug, noch eine Phasenbindung zu einem vorangegangenen Stimulus auf (Galambos, Makeig, & Talmachoff, 1981). Sie sind zu jedem Zeitpunkt vorhanden und tragen einen Teil zur zerebralen Gesamtenergie bei (Başar-Eroglu, Strüber, Schürmann, Stadler, & Başar, 1996a).

Die evozierten Oszillationen sind im Gegensatz dazu zeit- und phasengebunden und treten mit einer Latenzzeit von 100 ms nach dem Stimulus auf (Başar-Eroglu, Strüber, Schürmann, Stadler, & Başar, 1996b; Galambos et al., 1981). Studien belegen, dass diese evozierten GBA im Tief- und REM-Schlaf verschwinden, oder durch gezielte Aufmerksamkeit verstärkt werden können. Die evozierte GBA wurden auch in zahlreichen Tierexperimenten mit der visuellen Wahrnehmung in Verbindung gebracht (Engel & Singer, 2001), sowie in Humanstudien mit bewusster Stimuluswahrnehmung (Schadow et al., 2007) und Kurzzeit- (Herrmann & Mecklinger, 2001), sowie Langzeitgedächtnisprozessen (Herrmann, Lenz, & Junge, 2004).

Induzierte Oszillationen (30-80 Hz) sind nicht phasengebunden und treten typischerweise in einem variablen Latenzbereich ab 200 ms nach der Stimuluspräsentation auf, sind aber dennoch mit dem Auftreten eines externen Stimulus assoziiert (Başar-Eroglu et al., 1996b; Galambos et al., 1981). Demzufolge treten die induzierten Gammaband-Antworten (*engl. Gamma-band response*, GBR) in einem späteren Latenzbereich als die evozierten GBRs auf und sind zusätzlich durch eine Phasenverschiebungen (*engl. phase-jitter*) gekennzeichnet. Interessanterweise sind die induzierten Gammaband-Oszillationen ebenfalls im Zusammenhang mit bewusster Wahrnehmung (Tallon-Baudry & Bertrand, 1999), dem visuellen KZG (Tallon-Baudry, Bertrand, Peronnet, & Pernier, 1998; Tallon-Baudry, Kreiter, & Bertrand, 1999) und LZG (Busch, Herrmann, Müller, Lenz, & Gruber, 2006), sowie dem auditorischen KZG (Kaiser et al., 2003; Lutzenberger et al., 2002) und LZG (Lenz, Schadow, Thaerig, Busch, & Herrmann, 2007) im Menschen beobachtet worden.

Die Analyse von induzierten und evozierten oszillatorischen Aktivitäten erfordert eine unterschiedliche Vorgehensweise, die bereits in Kapitel 2.3.2 beschrieben wurde. Da sich die vorliegende Arbeit mit antizipatorischen Verarbeitungsprozessen im auditorischen Kurzzeitgedächtnis befasst, steht die induzierte GBA im Fokus. Die spontanen Oszillationen

treten völlig unabhängig von jeglichen Stimulusdarbietungen auf, wodurch sie als neuronales Korrelat der antizipatorischen Aktivität nicht in Frage kommen. Die evozierten Aktivitäten weisen zwar einen festen Phasenbezug zum Stimulus auf, da jedoch in unseren Studien die antizipatorische Aktivität vor dem Auftreten des Ereignisses untersucht werden soll, ist eine zeitlich präzise Phasenbindung zum bevorstehenden Stimulus nicht zu erwarten. Die induzierten Aktivitäten könnten jedoch einen zeitlichen Bezug zu einem bevorstehenden Ereignis haben. Möglicherweise steht die induzierte GBA mit antizipatorischen neuronalen Verarbeitungsprozessen im Zusammenhang und könnte das neuronale Korrelat zur Vorbereitung bevorstehender Aufgaben darstellen. Diese Hypothese sollte in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

2.4.1 Funktionelle Bedeutung des Gammabandes

Die evozierten und induzierten Oszillationen im Gammabandbereich sind in den letzten Jahren stark in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Trotzdem ist die funktionelle Bedeutung oszillatorischer GBA noch nicht vollends geklärt, aber es gibt zahlreiche Studien, die darauf hinweisen, dass diese hochfrequenten Oszillationen im Zusammenhang mit zahlreichen kognitiven Aufgaben stehen.

Die Gammaband-Synchronisation bewirkt neuronale Interaktionen (Womelsdorf et al., 2007) und bedient daher verschiedenste kognitive Funktionen, wie die Bindung von Objekteigenschaften zu einer einheitlichen Objektwahrnehmung (Gray, König, Engel, & Singer, 1989; Singer et al., 1997; Tallon-Baudry & Bertrand, 1999), die aufmerksamkeitsbezogene Selektion (Fries, 2001) und die Informationsverarbeitung im Kurz- und Langzeitgedächtnis (Jensen, Kaiser, & Lachaux, 2007). Diese zahlreichen Beobachtungen konnten in diversen Tierstudien durch die Verwendung von Mikroelektroden gemacht werden. Hierbei wurden die neuronalen Aktivitäten von Einzelneuronen, Neuronengruppen oder das lokale Feldpotential (LFP) aufgezeichnet. Intrakranielle Ableitungen beim Menschen (Fell et al., 2001; Sederberg, Schulze-Bonhage, Madsen, Bromfield, Litt, et al., 2007; Sederberg, Schulze-Bonhage, Madsen, Bromfield, McCarthy, et al., 2007) sowie nichtinvasive Humanstudien mittels EEG und MEG konnten Oszillationen im Gammaband im Zusammenhang mit kognitiven Funktionen nachweisen (Fries, Scheeringa, & Oostenveld, 2008).

Die kognitiven Modulationen konnten sowohl in der späten induzierten, als auch in der frühen evozierten GBA innerhalb primär-sensorischer Areale beobachtet werden. Dies führte zu der Vermutung, dass bereits in den frühen sensorischen Arealen die neuronale Aktivität über top-down Einflüsse moduliert werden könnte (Herrmann, Fründ, & Lenz, 2010). Die Rolle der GBA wurde trotz der vielfältigen Befunde immer wieder kritisch diskutiert. Vor wenigen Jahren wurde postuliert, dass die induzierten GBA (iGBA) keine neuronalen Oszillationen darstellen, sondern eher die Dynamik von Augenbewegungen widerspiegeln. Einzeldurchgangsanalysen von elektroenzephalographischen Daten sowie von simultan aufgezeichneten Augenbewegungen zeigten zeitliche Korrelationen zwischen der iGBA und

dem Auftreten unfreiwilliger Mikrosakkaden (ruckartige Blickzielbewegung der Augen) (Yuval-Greenberg, Tomer, Keren, Nelken, & Deouell, 2008). Mikrosakkaden führen zu hochfrequenten Artefakten im EEG und könnten demnach die kortikalen iGBA imitieren. Um diese Behauptung zu überprüfen, wurden simultane Aufzeichnungen von Augenbewegungen und EEG während eines kombinierten Experiments aus Bahnung (*engl. repetition priming*) und Objektwahrnehmung durchgeführt. Hierbei zeigte sich das Auftreten von Mikrosakkaden bei Modulationen der Objektähnlichkeit in einem Zeitfenster von 100-300 ms nach Stimulusbeginn. Im Gegensatz dazu waren die iGBR in Zusammenhang mit wiederholten Objektrepräsentationen und der Objektähnlichkeit in einem ausgedehnten Zeitfenster zu beobachten, das 300 ms weit überschritt. Zusätzliche EEG Quellenanalysen zeigten die durch Stimulus-Wiederholungen modulierten iGBRs in temporalen und okzipitalen Kortextbereichen, während die Objektähnlichkeit durch Aktivitäten in parieto-okzipitalen Regionen gekennzeichnet war. Hieraus wurde geschlussfolgert, dass die Mikrosakkaden frühe Mechanismen der visuellen Wahrnehmung widerspiegeln, während die iGBRs vielmehr aktivierte Netzwerke der Objektrepräsentationen abbildet (Hassler, Frieze, Martens, Trujillo-Barreto, & Gruber, 2013).

Weitere Argumente, die gegen die Hypothese von Yuval-Greenberg und Kollegen (2008) sprachen, beruhten z.B. auf intrakraniellen Ableitungen. Hierbei konnte mittels Mikroelektroden, deren Aufnahmebereiche innerhalb des Kortex lagen und dadurch unbeeinflusst von Augenbewegungen waren, die iGBA nachgewiesen werden. Insgesamt zeigte der Vergleich von iGBA zwischen EEG, MEG und intrakranialen Ableitungen ähnliche spektrotemporale Signaturen und Quellen, die Rückschlüsse auf kognitive Funktionen zulassen, was die Hypothese einer rein okularen iGBA entkräftete (Fries et al., 2008).

Trotz allem zeigt dies, dass vor allem bei Power-Analysen von phasenungebundenen neuronalen Aktivitäten oberhalb von 30 Hz eine große Vorsicht bezüglich muskulärer Artefakte unerlässlich ist, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass hochfrequente Oszillationen unter Umständen sowohl motorische, als auch neuronale Aktivitäten enthalten (Fries et al., 2008; Melloni, Schwiedrzik, Wibral, Rodriguez, & Singer, 2009). Unter Berücksichtigung dieser Hinweise wurden die Analysen der vorliegenden Arbeit mittels aufwendiger Artefaktkorrekturen durchgeführt, um etwaige motorische Artefakte von den neuronalen Aktivitäten zu trennen (siehe Kapitel 3.3 und 4.3). Generell ist jedoch zu betonen, dass die rein okuläre iGBA nur im Rahmen von visuellen EEG-Experimenten postuliert wurde und somit kein direkter Zusammenhang zu den hier aufgeführten auditorischen MEG-Studien bestehen sollte.

2.4.2 Gammaband-Aktivität und Verhalten

Mittlerweile zeigen immer mehr Studien, dass die systematische Modulation oszillatorischer GBA nicht nur im Kontrast unterschiedlicher experimenteller Bedingungen zu finden ist, sondern auch eine Korrelation zum Verhalten aufweist. Messungen der Reaktionszeiten infolge binauraler Klickgeräusche zeigten einen Unterschied in den Latenzzeiten der iGBA zwischen schnell und langsam antwortenden Probanden. Schnelle Performer zeigten 200-400 ms nach dem Klickgeräusch einen steilen Anstieg der iGBA, während langsame Performer keinen solchen Anstieg zeigten, sondern bereits vor dem Stimulus eine erhöhte 40 Hz-Leistungsdichte aufwiesen (Jokeit & Makeig, 1994). Verhaltensmaße wie z.B. verkürzte Reaktionszeiten oder schnellere Objektidentifikationen offenbarten auch in anderen Studien einen zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten erhöhter GBA (Gonzalez Andino, Michel, Thut, Landis, & Grave de Peralta, 2005; Martinovic, Gruber, & Müller, 2007; Schadow, Lenz, Dettler, Fründ, & Herrmann, 2009).

Neben den Analysen der Reaktionszeiten erwies sich auch die Antwortgenauigkeit in Form von Trefferraten oder Anzahl korrekter Antworten als ein Verhaltensmaß, das einen Zusammenhang zur GBA zeigte. Auditorische KZG-Studien untersuchten die GBA während des Memorierens eines lateralisierten Merkstimulus (15° oder 45° von der Medianebene) und den darauffolgenden Match-Nonmatch-Abgleich mit einem Teststimulus. Der Unterschied zwischen der GBA für die beiden auditorischen Merkstimuli (15° bzw. 45° lateralisiert), zeigte sich sowohl in unterschiedlichen Sensorbereichen als auch in unterschiedlichen stimulus-spezifischen Frequenzen. Die Frequenz, die den höchsten Unterschied zwischen den beiden Merkstimuli aufwies, zeigte eine positive Korrelation beim Vergleich der GBA-Amplitude mit der Anzahl korrekter Antworten innerhalb der letzten 100 ms der Behaltensphase (Kaiser, Heidegger, Wibral, Altmann, & Lutzenberger, 2008). Weitere Studien dieser Arbeitsgruppe zeigten während audiovisuellen Detektions-Aufgaben (Kaiser, Hertrich, Ackermann, & Lutzenberger, 2006) und auditorischen KZG-Paradigmen (Kaiser, Heidegger, & Lutzenberger, 2008; Kaiser, Lutzenberger, Decker, Wibral, & Rahm, 2009; Kaiser, Rahm, & Lutzenberger, 2009a) Korrelationen zwischen der Amplitude der GBA und der individuellen Aufgabenleistung. Anhand der GBA konnte auch eine Unterscheidung zwischen Probanden mit einer guten oder schlechten Performanz getroffen werden (siehe Abbildung 2.10 auf S.46).

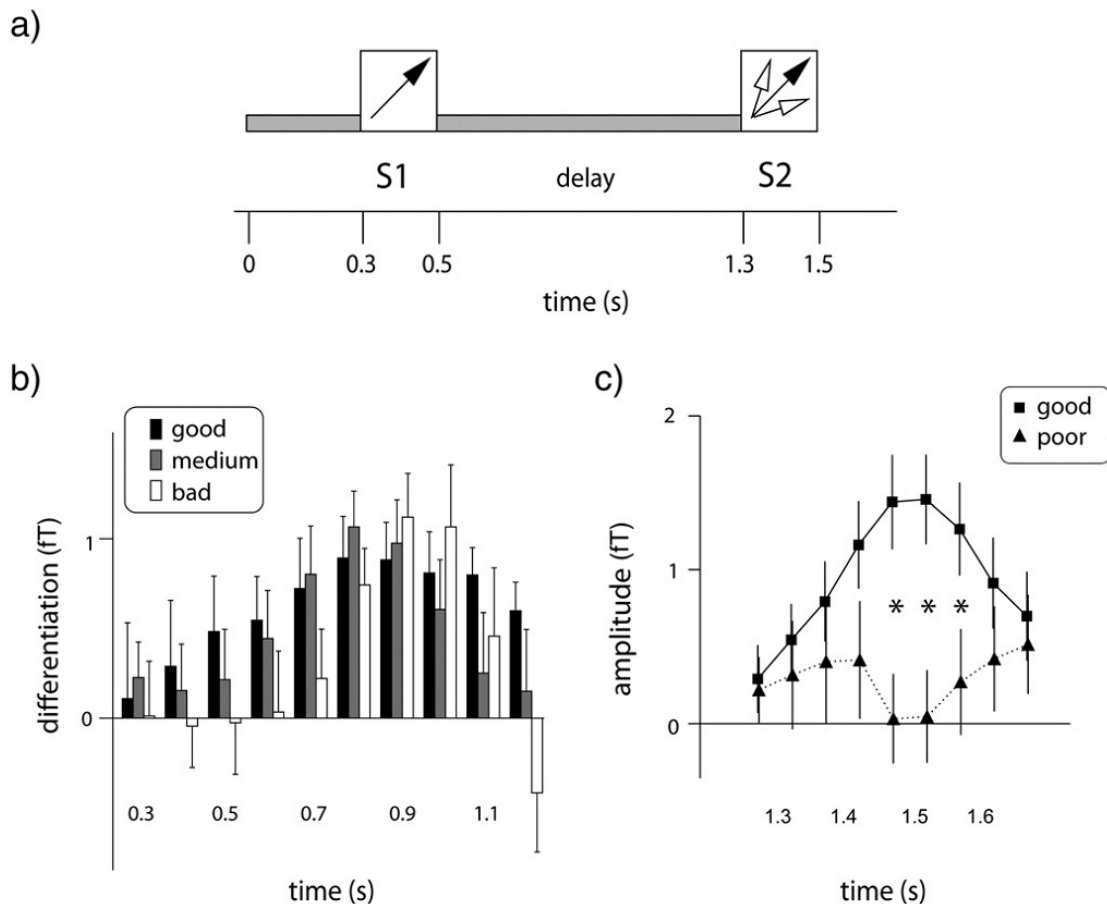


Abbildung 2.10: GBA und Performanz während Kurzzeitgedächtnis-Paradigmen

In **a)** ist die Struktur eines Durchgangs des auditorischen KZG-Paradigmas abgebildet (Kaiser, Heidegger, & Lutzenberger, 2008; Kaiser, Heidegger, Wibral, et al., 2008). Zu Beginn des Durchgangs wurde tiefpassgefiltertes Rauschen präsentiert, das von einem 200 ms langem Merkstimulus (S1) und einer 800 ms langen Behaltensphase (*engl. delay*) gefolgt war. Nach der Präsentation des 200 ms langen Teststimulus (S2) sollten die Probanden S1 und S2 miteinander vergleichen. **b)** Die Amplituden und Standardfehler des Differenzierungsindex spiegeln die Aktivierung der stimulus-spezifischen GBA bei präferierten und nicht präferierten Merkstimuli wieder. Diese Unterscheidung wurde für gute, mittlere und schlechte Performer ermittelt. Gute Performer hielten eine positive Differenzierung bis zum Ende der Behaltensphase bei, wohingegen die mittleren und schlechten Performer einen Abfall der stimulus-spezifischen S1-Repräsentation zum Ende der Behaltensphase zeigten. **c)** Die Unterschiede in der spektralen Amplitude (Mittelwert und Standardabweichung) zwischen identischen und nicht-identischen S1-S2-Paaren zeigten für die guten und schlechten Performer im Zeitbereich von ~1.4-1.6 s eine klare Differenzierung (Sternchen zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen mit einem p-Wert kleiner 0.05). Abbildung a) und b) adaptiert von (Kaiser, Heidegger, Wibral, et al., 2008), und c) von (Kaiser, Heidegger, & Lutzenberger, 2008).

Hinweise auf eine mögliche Verhaltensrelevanz der GBA wurden ebenfalls in einem Übersichtsartikel zusammengestellt, der im Rahmen der vorliegenden Promotion erstellt

wurde. Dieser Übersichtsartikel umfasst 24 EEG- und 19 MEG-Studien sowie 6 Publikationen mit intrakraniellen Ableitungen, die Beziehungen zwischen hochfrequenten kortikalen Signalen und dem Verhalten aufzeigen. Alle diese Studien beschreiben Zusammenhänge zwischen GBA und Maßen der Aufgabenleistung oder der subjektiven Erfahrung. Dabei zeigte sich ein korrelativer Zusammenhang zwischen erhöhter GBA und diversen kognitiven Verarbeitungsprozessen. Während die meisten Studien Wahrnehmung und Bewusstsein untersuchten (Mishra, Martinez, Sejnowski, & Hillyard, 2007; Ohla, Busch, & Herrmann, 2007; Wyart & Tallon-Baudry, 2008), zeigten andere Arbeiten Zusammenhänge zwischen GBA und Kurz- und Langzeitgedächtnis (Gruber, Tsivilis, Montaldi, & Müller, 2004; Lenz et al., 2008), einsichtsvollem Problemlösen (Jung-Beeman et al., 2004) und motorischen Aufgaben (Schoffelen, Oostenveld, & Fries, 2005). Insgesamt zeigten die verschiedenen Studien eine deutliche Variabilität des Frequenzbereichs der GBA bei unterschiedlichen Verarbeitungsprozessen. Je nach Modalität des verwendeten Paradigmas wurde die GBA häufig über den dazugehörigen sensorischen Assoziationsarealen gefunden, sowie in parietalen Regionen bei diversen Aufmerksamkeitsprozessen. Obwohl es sich hierbei um korrelative Daten handelt, stellen diese Befunde deutlichere Hinweise für die Verhaltensrelevanz der GBA dar, als die üblicherweise berichteten Unterschiede zwischen experimentellen Bedingungen. Entgegen früheren Vermutungen scheint die GBA demzufolge nicht nur in definierten Hirnregionen oder bei spezifischen Prozessen wie der Merkmalsbindung vorzukommen. Im Gegensatz dazu ist die verhaltensrelevante GBA in einem breiten Bereich kognitiver Funktionen und einer Vielzahl kortikaler Regionen zu beobachten. Die GBA scheint eine generelle Rolle für neuronale Verarbeitungen innerhalb lokaler und verteilter kortikaler Netzwerke zu spielen. Hierbei kann die GBA durch schmal- oder breitbandige, sowie höhere oder tiefere Frequenzbereiche gekennzeichnet sein (Rieder, Rahm, Williams, & Kaiser, 2011).

2.5 Das Kurzzeitgedächtnis

In der vorliegenden Arbeit wurde zur Untersuchung der antizipatorischen oszillatorischen Prozesse ein auditorisches KZG-Paradigma angewandt. Um Informationen, die perzeptuell nicht mehr verfügbar sind, aktiv im KZG zu behalten, werden höhere kognitive Gehirnfunktionen beansprucht. Die Speicherung von Informationen im KZG unterliegt jedoch einer begrenzten Speicherkapazität, die bereits in zahlreichen Studien untersucht wurde (Cowan, 2001; Luck & Vogel, 1997; Miller, 1956). Bisher noch unzureichend untersucht ist jedoch die Art und Regulation der Speicherung, bzw. die Entscheidung darüber, wie präzise und detailgetreu Informationen im KZG gehalten werden und wie schnell diese Informationen für einen späteren Abgleich zur Verfügung stehen. Möglicherweise greifen antizipatorische Aktivitäten in den Speicherprozess regulierend ein. Eine Voraktivierung von Hirnarealen könnte z.B. zu einer präziseren Informationsspeicherung und dadurch zu einer beschleunigten Aufgabenbearbeitung und höheren Performanz führen. Die antizipatorische Aktivität könnte das neuronale Korrelat dieser Voraktivierungen darstellen und somit eine wichtige Rolle im Speicherprozess des KZG einnehmen. Dies soll in der vorliegenden Arbeit mittels zweier unterschiedlicher *delayed-matching-to-sample* Aufgaben untersucht werden, in denen die zu bearbeitenden KZG-Aufgaben entweder in Blöcken oder in randomisierten Durchgängen dargeboten wurden. Gemäß dieser Hypothese erwarteten wir antizipatorische Aktivierungen, die im Vorfeld einer Aufgabenbearbeitung in den aufgabenrelevanten Hirnregionen zu beobachten sind. Im Folgenden soll die Grundlage sowie die verschiedenen Theorien des KZG erläutert werden.

Das Gedächtnis beschreibt die Fähigkeit, Informationen im Gehirn zu speichern. Neu eintreffende Informationen gelangen über die Sinnesorgane zunächst unbewusst für nur wenige Millisekunden in das Ultrakurzzeitgedächtnis (sensorischer Speicher). Das Ultrakurzzeitgedächtnis kann als temporärer Speicher für kurze flüchtige Sinneseindrücke betrachtet werden. Sind die Sinneseindrücke des sensorischen Gedächtnisses akustischer oder visueller Natur, wird es auch als echoisches oder ikonisches Gedächtnis bezeichnet. Abhängig von der Aufmerksamkeitsausrichtung und der Bedeutungsrelevanz gelangen die Informationen in das Kurzzeitgedächtnis (KZG) oder werden gar nicht erst gespeichert. Informationen, die in den Kurzzeitspeicher gelangen, werden für ca. 10-20 s aktiv gespeichert, wobei sich diese Zeitspanne durch das stetige laut sprechen, bzw. leise "im Kopf" wiederholen (innere Wiederholung), verlängern lässt (Brown, 1958). Begrenzungen des KZG zeigten auch die im Jahr 1956 veröffentlichten Untersuchungen der Speicherkapazität für verbale Stimuli, die eine maximale Aufnahme von 7 ± 2 Informationseinheiten (*engl. chunks*) postulierten (Miller, 1956). Die Speicherkapazität für visuelle Stimuluseigenschaften, wie z.B. Farbe oder Orientierung von Objekten, belief sich nur auf 4 Informationseinheiten. Bildeten diese Informationseinheiten eine Verbindung zwischen Objekten, konnten 4 Objekte mit bis zu 16 Stimuluseigenschaften, bzw. 16 Informationseinheiten, memoriert werden (Luck & Vogel, 1997). Erfolgt die innere Wiederholung in einem intensiveren Ausmaß oder unter Einbeziehung einer kategoriellen, semantischen Verarbeitung, können die Informationen vom KZG ins Langzeitgedächtnis (LZG) überführt werden.

Heutzutage werden die Begriffe Kurzzeitgedächtnis und Arbeitsgedächtnis oft austauschbar verwendet, wobei erster auf den älteren Theorien eines einheitlichen Systems zur kurzzeitigen Speicherung von Informationen beruht und letzter auf die Theorie von Baddeley zurückzuführen ist (Baddeley & Hitch, 1974). Diese Theorie von Baddeley beschreibt das KZG als eine komplexe Ansammlung interagierender Subsysteme, die Informationseinheiten aktiv bearbeiten und zusammengefasst als Arbeitsgedächtnis bezeichnet werden. Das Arbeitsgedächtnismodell besteht dabei aus 3 Systemen:

- Der *räumlich-visuelle Notizblock* zur Speicherung von visuellen und räumlichen Eindrücken
- Die *artikulatorische* oder *phonologische Schleife* dient zur Speicherung von akustischen bzw. verbalen Informationen
- Die *zentrale Exekutive* ist den beiden ersteren Subsystemen übergeordnet und beinhaltet eine Steuerfunktion, die auch die Verknüpfung von Informationen aus den Subsystemen mit dem Langzeitgedächtnis koordiniert.

Im Jahr 2000 wurde das Modell um einen *episodischen Puffer* erweitert, welcher ein multimodales Speichersystem mit begrenzter Kapazität darstellt. Durch das multidimensionale Repräsentationsformat können Informationen aus Wahrnehmung, Arbeitsgedächtnis und Langzeitgedächtnis integriert werden, wodurch sich die Speicherkapazität aufgrund inhaltlicher Zusammenhänge erhöhen kann. Zusätzlich können kognitive Repräsentationen (d.h. Antizipationen bzw. Erwartungen) erzeugt werden, die der Handlungsplanung einer bevorstehenden Situation dienen können (siehe Kapitel 2.6: Antizipatorische oszillatorische Aktivität). Betrachtet man die neuronale Repräsentation dieser Systeme, so wurde die *phonologische Schleife* mit den Brodmann-Arealen 40 und 44 assoziiert, während der *räumlich-visuelle Notizblock* prinzipiell eher in der rechten Hemisphäre (BA 6,19,40 und 47) beobachtet wurde. Die *zentrale Exekutive* wird überwiegend in präfrontalen Regionen vermutet, wohingegen der *episodische Puffer* aufgrund seiner multimodalen Funktion durch ein synchronisiertes Feuern in verschiedensten Gehirnregionen in Erscheinung treten könnte (Baddeley, 2000).

Dem Mehrkomponenten-Modell von Baddeley und Hitch (1974) wurde später das „*Embedded-Process-Model*“ entgegengestellt (Cowan, 1999). Dieses moderne Arbeitsgedächtnis-Modell besteht nicht aus mehreren modulatorientierten Speicherkomponenten, sondern aus einem einheitlichen prozessorientierten Konzept, in dem das Arbeitsgedächtnis als aktivierter Teil des LZG beschrieben wird. Das Arbeitsgedächtnis, welches den Fokus der Aufmerksamkeit und das aktivierte Gedächtnis umfasst, ist demzufolge im LZG eingebettet und beinhaltet alle Informationen in einem besonders zugänglichen Zustand. Das aktivierte Gedächtnis wird als der Teil des LZG angesehen, der sich in einem temporär aktiven Zustand befindet. Der aktivierte Zustand kann z.B. durch einen Hinweisreiz hervorgerufen werden, der bestimmte Gedächtnisinhalte anregt. Wird auf einen Teil der aktivierten Gedächtnisinhalte der Fokus der Aufmerksamkeit gerichtet, können sie zum Lösen komplexer kognitiver Aufgaben, bzw. einer bewussten

Verarbeitung, herangezogen werden. Der Aufmerksamkeitsfokus ist dabei laut Cowan (2001) zu einem bestimmten Zeitpunkt auf 4 ± 1 unverbundene Informationseinheiten begrenzt. Das LZG und das Arbeitsgedächtnis sind miteinander verknüpft und enthalten die gleichen Repräsentationen, jedoch in unterschiedlichen Aktivierungszuständen. Oberauer (2002) beschrieb dies anhand eines konzentrischen Arbeitsgedächtnis-Modells bestehend aus drei funktionell unterschiedlichen Repräsentations-Zuständen: dem aktivierten Teil des LZG, der Region des direkten Zugriffs, und dem Aufmerksamkeitsfokus. Innerhalb der aktivierten Repräsentationen des LZG befindet sich nur ein Teil des aktivierten Netzwerks in der Region des direkten Zugriffs. Wird der Aufmerksamkeitsfokus innerhalb der Region des direkten Zugriffs auf eine bestimmte Repräsentation (*engl. item*) gerichtet, kann diese umgehend in kognitive Verarbeitungsprozesse eingebunden werden. Das Hinzuziehen von Repräsentationen außerhalb der Region des direkten Zugriffs bzw. des Aufmerksamkeitsfokus benötigt längere Zeit. Die Ausrichtung des Aufmerksamkeitsfokus kann dabei willentlich, durch die zentrale Exekutive, oder automatisch durch Orientierungsreaktionen, erfolgen.

Obwohl sich das aus separaten Speicherkomponenten bestehende Arbeitsgedächtnis-Modell von Baddeley und Hitch (1974) von dem einheitlichen Speicher-Konzept von Cowan (1999) und Oberauer (2002) im Aufbau unterscheidet, beschreiben beide das aktive Aufrechterhalten von begrenzten Informationseinheiten über einen kurzen Zeitraum. Die begrenzte Speicherkapazität zeigte auch einen Zusammenhang zwischen der Wiedererkennungsleistung und der Gedächtnisbelastung. Mit steigender Gedächtnisbelastung z.B. durch eine zunehmende Komplexität, Anzahl, oder Ähnlichkeit der Objekte wurde die Wiedererkennungsleistung reduziert (Bledowski, Kaiser, Wibral, Yildiz-Erzberger, & Rahm, 2012; Luck & Vogel, 1997). Insgesamt lässt sich das Arbeitsgedächtnis als ein Zusammenspiel multipler kognitiver Funktionen beschreiben, das durch die Aufmerksamkeit und die zentralen Exekutive gesteuert wird. Eine Lokalisierung der zentralen Exekutive konnte bis jetzt noch nicht beschrieben werden, doch die damit verbundenen Funktionen werden hauptsächlich dem Präfrontalkortex zugeschrieben. Vermutlich spielt die zentrale Exekutive auch eine wichtige Rolle bei der Umschaltung zwischen unterschiedlichen Aufgaben (*engl. task switching*), oder der Aktivierung von aufgabenbezogenen Netzwerken (*engl. task set activation*) im Arbeitsgedächtnis (Bledowski, Kaiser, & Rahm, 2010).

Allgemein wird vermutet, dass die kurzzeitige Speicherung von Informationseinheiten in den selben kortikalen *Ensembles* (dt. Neuronengruppen) vonstattengeht, die auch bei der Wahrnehmung der jeweiligen Informationen aktiv sind. Die zusätzliche Beteiligung eines fronto-parietalen Aufmerksamkeitsnetzwerks steuert die Wahrnehmung und die Priorität, mit der die Informationsverarbeitung und die Gedächtnisbildung abläuft (Rissman & Wagner, 2012). Wie im nachfolgenden Kapitel (2.5.1) diskutiert, müsste demnach die Speicherung von Geräuschpositionen und Tonmustern innerhalb der auditorischen „Was“- und „Wo“-Pfade verlaufen.

2.5.1 Auditorisches Kurzzeitgedächtnis und Gammaband-Aktivität

Die Befunde zur GBA im Zusammenhang mit der Merkmalsbindung sowie diversen Selektions- und Aufmerksamkeitsprozessen warfen die Frage auf, ob die GBA auch zur Aufrechterhaltung von Informationen im auditorischen KZG beiträgt. Hebb's Theorie besagt, dass das Lernen und damit auch die Gedächtnisbildung auf dem Aufrechterhalten neuronaler Repräsentationen basieren. Die Aufrechterhaltung wird vermutlich durch ein andauerndes Feuern miteinander verbundener Neurone ermöglicht (Hebb, 1949). Dieses Feuern könnte rhythmische Oszillationen hervorrufen, die als Gedächtnisspuren fungieren könnten.

In einer visuellen Kurzzeitgedächtnisstudie zeigte sich im EEG beim Menschen eine erhöhte GBA während des Behaltens abstrakter visueller Formen, während solch ein Effekt in der Kontrollaufgabe ohne Memorierung nicht zu beobachten war. Die erhöhte GBA zeigte sich über okzipito-temporalen und frontalen Regionen und wurde als Korrelat einer anhaltenden Objektrepräsentation im KZG interpretiert (Tallon-Baudry et al., 1998). In einer Folgestudie wurden Behaltensphasen mit variablen Längen verwendet. Der Zeitverlauf der erhöhten GBA variierte in Abhängigkeit von der Länge der Behaltensphase (Tallon-Baudry et al., 1999).

Die Rolle der GBA im auditorischen KZG wurde auch mittels zahlreicher MEG-Studien untersucht. Gemäß der Theorie der auditorischen „Was“- und „Wo“- Pfade wurde für die Aufrechterhaltung auditiver Stimuli im KZG eine anatomisch getrennte Verarbeitung der Muster- und Raum-Informationen vermutet. Wie bereits in Kapitel 2.1.5.2 (**„Verarbeitungspfade des auditorischen Kortex – beim Menschen“**) erwähnt, zeigte sich während des Behaltens räumlicher Geräuschpositionen eine erhöhte GBA über dem linken Parietalkortex, die in Kohärenzanalysen eine verstärkte Verbindung zu frontalen Sensoren der rechten Hemisphäre aufwies (Lutzenberger et al., 2002). Nicht nur das Behalten räumlicher Stimuli, sondern auch die Memorierung von Tonmustern wies einen Zusammenhang zwischen erhöhter GBA und Prozessen des KZG auf. Das Behalten und der Abgleich von auditorisch dargebotenen Silben war von GBA über linken inferior-frontalen sowie anterior-temporalen Regionen begleitet, die ebenfalls erhöhte Kohärenz mit präfrontalen Sensoren aufwiesen (Kaiser et al., 2003). Beide Studien beobachteten Kohärenz der GBA zwischen präfrontalen Regionen und den dorsalen bzw. ventralen auditorischen Pfaden. Diese Befunde könnten für Verbindungen zwischen frontalen exekutiven Regionen mit den Repräsentationsorten auditorischer Reizeigenschaften sprechen (Kaiser et al., 2003; Lutzenberger et al., 2002).

Ähnliche Beobachtungen konnten auch mittels fMRT während der Memorierung von Geräuschlokalisationen gemacht werden. Vergleichbar mit der MEG-Studie von Lutzenberger et al. (2002) zeigte sich eine verstärkte Aktivierung in posterior-parietalen, medio-temporalen und präfrontalen Kortextbereichen während der Behaltensphase (Martinkauppi et al., 2000). Auch eine EEG-Studie fand bei der Wiedererkennung memorierter Wortlisten einen Anstieg induzierter Gammaband-Synchronisationen (25-55 Hz). Dieser zeigte sich 400 ms nach der Stimuluspräsentation zwischen frontalen und

parietalen Arealen, wenn korrekte alte Erinnerungen mit falschen Erinnerungen und neuen Begriffen verglichen wurden (Summerfield & Mangels, 2005).

Insgesamt lassen sich die Verarbeitungsprozesse im auditorischen Kurzzeit- bzw. Arbeitsgedächtnis innerhalb des Temporal-, Parietal- und Frontalkortex lokalisieren. Abhängig von den auditorischen Reizeigenschaften (spektral oder räumlich) wurden die Aktivierungen in unterschiedlichen Bereichen der auditorischen „Wo“- und „Was“-Pfade gefunden, die zusätzlich von frontalen Aktivierungen begleitet wurden.

Aus dieser Perspektive erscheint es konsequent, der Frage nachzugehen, in welchen Arealen die antizipatorischen auditorischen Vorbereitungsaktivitäten in Erscheinung treten. Dabei ist zu überprüfen, ob die Vorbereitungsaktivitäten in denselben Hirnstrukturen auftreten, die auch zur Speicherung auditorischer Gedächtnisinhalte dienen. Da diese Frage ein zentrales Thema der vorliegenden Arbeit bildet, soll zunächst ein Überblick über die antizipatorischen oszillatorischen Aktivitäten und deren vermutete funktionelle Rolle gegeben werden.

2.6 Antizipatorische oszillatorische Aktivität

Oszillatorische Aktivitäten scheinen bei kognitiven Funktionen wie der Aufmerksamkeit und dem Gedächtnis eine wesentliche Rolle zu spielen. Neuerdings werden oszillatorische Aktivitäten auch mit antizipatorischen Prozessen in Verbindung gebracht, die als vorbereitende Aktivierungen einem bevorstehenden Ereignis vorausgehen (Engel, Fries, & Singer, 2001; Fründ et al., 2008; Lutzenberger et al., 2002; Schadow et al., 2009). Das Gehirn wird somit als aktives und adaptives System beschrieben, dass über hochstrukturierte Verarbeitungsprozesse sogar in der Lage ist Vorannahmen zu treffen. Dies löst frühere Sichtweisen ab, die das Gehirn als passives reizgetriebenes System ansahen, und betont vielmehr seine dynamisch aktive Natur (Engel et al., 2001).

Um wichtige Ereignisse aus unserer komplexen (akustischen) Umwelt schnell und effizient enkodieren zu können, sind nicht nur bottom-up Prozesse der sensorischen Stimulusverarbeitung, sondern auch top-down Prozesse wie Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Antizipation eine wichtige Voraussetzung. Top-down Prozesse steuern aktiv unsere Wahrnehmung und unser Verhalten, indem Erinnerungen und die daraus resultierenden Vorannahmen in die Stimulusenkodierung miteinfließen. Die Aufmerksamkeit hilft dabei maßgeblich, die interessierenden Stimuluseigenschaften, die anhand von Erinnerungen und Vorannahmen als „wichtige Ereignisse“ deklariert wurden, aus der Vielfalt auf uns einströmender Informationen herauszufiltern. Die Einflussnahme auf die Stimulusenkodierung und die Ausrichtung des Aufmerksamkeitsfokus werden demzufolge durch top-down Einflüsse, wie die Antizipation und das Gedächtnis moduliert, die vermutlich über schnelle Modulationen neuronaler Aktivitäten vermittelt werden (Schadow et al., 2009). Vermutlich formen top-down Einflüsse über synchrone Oszillationen die Dynamik der neuronalen Netzwerke und kreieren dadurch Vorannahmen über bevorstehende sensorische Ereignisse. Diese Vorannahmen könnten in der zeitlichen Struktur von evozierten und

induzierten oszillatorischen Aktivitäten eingebettet sein (Engel et al., 2001). Die GBA wird hierbei als ein mögliches neuronales Korrelat angesehen (Schadow et al., 2009)

Im Folgenden werden die Begriffe präparatorische und antizipatorische Aktivität synonym verwendet, da beide Begriffe in den Neurowissenschaften für die Beschreibung vorbereitender neuronaler Prozesse verwendet werden. Fründ et al. (2008) postulierten, dass die Antizipation von bevorstehenden Ereignissen in einer Voreinstellung (*engl. pretuning*) lokaler Neuronenpopulationen resultiert. Zur Überprüfung dieser Hypothese verwendeten sie ein visuelles Blockdesign, das die Beurteilung des Geschlechts von Hirschen und Rindern erforderte, die in Form von unterschiedlich großen Photographien präsentiert wurden. Um eine Erwartungshaltung aufzubauen, wurde im *cued*-Block ein Hinweisreiz (Cue) bezüglich der Spezies gegeben (*cued trials*). Im *uncued*-Block wussten die Probanden nicht, welche Spezies (Hirsch oder Rind) sie im nächsten Bild erwarten sollten (*uncued trials*). Es zeigte sich eine deutliche Modulation der frühen (~100 ms) und späten (~300 ms) spektralen Antworten, wenn ein Hinweisreiz gegeben wurde. Die frühen Modulationen im Bereich von 20 Hz zeigten eine verstärkte zeitliche Phasenbindung zum präsentierten Stimulus, wenn die abgebildeten Photographien ausreichend groß dargeboten wurden (bottom-up Verarbeitung). Die späten Modulationen waren im Frequenzbereich um 40 Hz durch eine erhöhte Amplitude ausgezeichnet und wurden mit top-down gerichteten Verarbeitungsprozessen in Verbindung gebracht. Diese hinweisreiz-abhängige Modulation der neuronalen Spektralaktivität wurde als Stimulusantizipation und *pretuning* neuronaler Netzwerke interpretiert.

Dass antizipatorische Prozesse durch eine frühe Gruppierung und Selektion von verteilten *Ensembles* in Erscheinung treten, zeigte bereits eine einfache Verhaltensstudie mittels einer visuo-motorischen Reaktionsaufgabe. Im EEG wurden die neuronalen Aktivitäten während der durch einen Hinweisreiz ausgelösten Erwartungshaltung aufgezeichnet und mit den dazugehörigen Reaktionszeiten verglichen. Infolge eines Hinweisreizes zeigte sich GBA in fronto-parietalen Netzwerken, die bereits vor dem Reizbeginn eine signifikante Korrelation mit den Reaktionszeiten der meisten Probanden aufwies. Diese Ergebnisse deuteten an, dass räumlich und zeitlich strukturierte neuronale Aktivitäten als top-down Mechanismen die Voraktivierungen steuern und dadurch die Antwortschnelligkeit modulieren könnten (Gonzalez Andino et al., 2005).

Antizipatorische Aktivierungen wurden nicht nur in Vorbereitung von motorischen Reaktionstests sowie bei selektiver Aufmerksamkeit beobachtet, sondern auch während Gedächtnisprozessen. Die Studien von Kaiser et al. (2009; 2009b) zum auditorischen KZG untersuchten die Differenzierung von räumlichen und spektralen Eigenschaften akustischer Stimuli und bildeten gleichzeitig die Grundlage für das in der vorliegenden Arbeit verwendete Design. Die Aufgabenstruktur bestand aus Merkreiz (S1, 200 ms), Behaltensphase (800 ms) und Testreiz (S2, 200 ms). Merk- und Testreize bestanden aus gefiltertem Rauschen, das mit einem rechtslateralisierten interauralen Laufzeitunterschied und einer bestimmten Frequenz dargeboten wurde. In separaten Blöcken sollten die Probanden S1 und S2 entweder bezüglich ihrer zentralen Frequenz oder bezüglich ihrer

Lateralisierung vergleichen. Das aufgabenirrelevante Merkmal blieb zwischen S1 und S2 immer unverändert. Die 4 unterschiedlichen Merkstimuli (medial/lateral lokalisiert & hohe/niedrige Frequenz) zeigten im Bedingungskontrast stimulus-spezifische GBA (ssGBA), bei 55 bzw. 64 Hz für laterale bzw. mediale S1-Stimuli und bei 76 bzw. 84 Hz für niedrige bzw. hohe zentrale Geräuschfrequenzen. Wurde auf die Reizlateralisierung geachtet, war die ssGBA über dem linken posterioren Kortex lokalisiert. Lag der Fokus auf der Reizmusterdarbietung, zeigten sich geräuschfrequenzspezifische Aktivitäten über dem frontalen Kortex (Kaiser, Lutzenberger, et al., 2009). Dies unterstützte ebenfalls die Hypothese der auditorisch dorsalen und ventralen Pfade (Kaiser & Lutzenberger, 2005; Rauschecker et al., 1995). Das Maximum der ssGBA zeigte sich jedoch nicht während S1, sondern in der zweiten Hälfte der Behaltensphase (Kaiser, Lutzenberger, et al., 2009).

In einer Folgestudie sollte durch die zeitliche Variation der Behaltensphase untersucht werden, ob die ssGBA innerhalb der Behaltensphase die Aufrechterhaltung des Merkstimulus widerspiegelt, oder ob sie als antizipatorische Aktivität dem Teststimulus vorgelagert ist. Unabhängig von der Länge der Behaltensphase zeigte sich etwa ~450 ms vor der Darbietung des Teststimulus das Maximum der ssGBA. Das zeitlich gebundene Auftreten zum Teststimulus wurde demnach als antizipatorische Aktivität interpretiert. Diese stellt vermutlich eine Aktivierung der Gedächtnisrepräsentation derjenigen aufgabenrelevanten Reizmerkmale dar, die für den Vergleich mit S2 von Bedeutung sind (Kaiser, Rahm, et al., 2009b).

In dem bereits in Kapitel 2.1.5.2 erwähnten, vergleichbar aufgebauten räumlich-auditorischen KZG-Paradigma von Lutzenberger et al. (2002) wurde die Aktivität während der Beurteilung des Lateralisierungswinkels zwischen S1 und S2 mit der Feststellung einer Lautstärkenänderung (Kontrollaufgabe) kontrastiert. Hierbei zeigte sich beim Betrachten des Zeitverlaufs der ssGBA nicht nur vor dem Abgleich mit dem Teststimulus, sondern bereits vor dem Merkstimulus eine erhöhte Aktivität, wobei die Probanden vorab in Kenntnis gesetzt wurden, welche Aufgabe sie bearbeiten sollen (siehe Abbildung 2.11). Dieser frühe Anstieg der ssGBA noch vor Auftreten des S1-Stimulus könnte in diesem Zusammenhang als aufgabenrelevante Voraktivierung interpretiert werden, die in Antizipation bevorstehender Ereignisse auftritt.

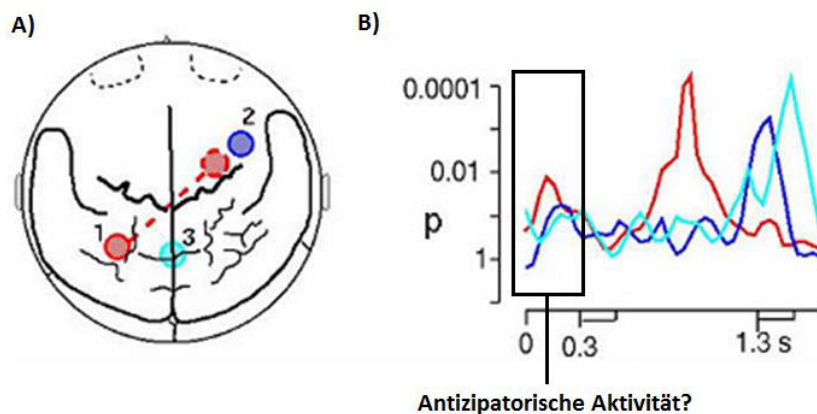


Abbildung 2.11: Antizipatorische Aktivität vor dem Merkstimulus

In A) ist eine zweidimensionale Hirnkarte (Sicht von oben auf den Kopf, seitlich sind die Ohren bzw. oben ist die Nase) abgebildet, die den Anstieg der relativen spektralen Amplitude und der Kohärenz während der Gedächtnisbedingung darstellt. Der Kontrast zwischen Kontrollbedingung und Gedächtnisbedingung zeigt einen Anstieg in der GBA bei 59 ± 2.5 Hz über dem linken posterioren Parietalkortex in der Nähe des intraparietalen Sulkus (durchgezogener roter Kreis). Verbunden damit zeigt sich ein Anstieg in der Kohärenz (gestrichelte rote Linie) mit einem rechten frontalen Sensor (gestrichelter roter Kreis). Bei 67 ± 2.5 Hz wurde verstärkte GBA über rechts frontalen und medial-parietalen Arealen (blauer und türkiser Kreis) beobachtet. In B) sind die signifikanten Amplitudendifferenzen in Form von p-Werten als Sensor-Zeitverläufe dargestellt. Die Kurven sind farblich passend zu den zuvor ermittelten signifikanten Sensoren abgebildet. Der t-Test-Vergleich zwischen den beiden Bedingungen zeigt die p-Werte von -50 ms bis +1800 ms nach Durchgangs-Beginn. Der linke parietale Sensor (roter Kreis bzw Linie) zeigt 900 ms nach dem Beginn des Durchgangs ein Maximum in der Mitte der Behaltensphase. Der rechts frontale und der medial-parietale Sensor zeigen einen Zeitverlauf mit einem Höhepunkt kurz vor bzw. während des S2-Stimulus. Interessanterweise zeigen alle drei Sensor-Zeitverläufe einen Anstieg der p-Werte bereits vor Auftreten des S1-Stimulus. Diese Beobachtung war auch in der direkten Betrachtung der spektralen Amplitudendifferenzen für die einzelnen Sensoren zu sehen. Verändert nach (Lutzenberger et al., 2002)

Um diese Vermutung zu überprüfen, wurde in der vorliegenden Arbeit mittels auditorischer KZG-Paradigmen die hinweisreiz-basierte Erwartungshaltung bei der Verarbeitung räumlicher und spektraler Reizmerkmale untersucht. Bestätigt sich der Befund einer antizipatorischen Aktivität im Vorfeld der Reizdarbietung, wäre zusätzlich zu klären, ob diese Aktivität bezüglich ihrer Frequenz oder topographischen Lokalisation zwischen der Bearbeitung räumlicher im Vergleich zu spektralen Reizmerkmalen differenziert.

2.7 Zielsetzung & Hypothesen

In zahlreichen Kurzzeitgedächtnisstudien von Kaiser et al. (2009; 2009b), sowie Lutzenberger et al. (2002) konnte gezeigt werden, dass die GBA während der akustischen Verarbeitung im Gehirn eine wichtige Rolle spielt und zwischen räumlichen und spektralen Reizmerkmalen akustischer Stimuli zu unterscheiden vermag. Die daraufhin als stimulus-spezifisch bezeichnete GBA (ssGBA) wurde nicht nur im Zusammenhang mit der reizbezogenen Speicherung im KZG beobachtet, sondern trat zusätzlich in Antizipation des Testreizes auf. Oszillationen im Gammaband könnten demnach in Form einer aufgabenbezogenen Vorbereitungsaktivität auftreten, die einen Zustand der Erwartungshaltung widerspiegelt. Um die Hypothese einer aufgabenbezogenen Vorbereitungsaktivität zu bestätigen, sollten die antizipatorischen Oszillationen nicht nur vor dem Teststimulus, sondern bereits vor dem Merkstimulus zu beobachten sein. Aufbauend hierauf beschäftigen sich die beiden vorliegenden Studien mit der Fragestellung, ob antizipatorische oszillatorische Aktivitäten bereits vor Beginn des Merkstimulus auftreten und ob sie sich zwischen verschiedenen Aufgabentypen unterscheiden. Auf Grundlage diverser Studien an Mensch und Tier lässt sich die Hypothese untermauern, dass analog zum visuellen System auch im auditorischen System eine Aufteilung in einen ventralen „Was“- und einen dorsalen „Wo“-Pfad vorzuliegen scheint (siehe Kapitel 2.1.5.1 und 2.1.5.2). Die getrennte Verarbeitung räumlicher und spektraler Eigenschaften auditiver Stimuli wurde mittels unterschiedlicher Messmethoden und zahlreicher Paradigmen zur Untersuchung von z.B. Wahrnehmung und Bewusstsein, Lang- und Kurzzeitgedächtnis sowie in Verhaltensstudien nachgewiesen. Das Ziel dieser Arbeit war es, einen Nachweis für das Vorliegen von präparatorischen bzw. antizipatorischen Aktivitäten zu erbringen, und zu klären, ob diese sich ebenfalls in das Schema der auditorischen Verarbeitungspfade eingliedern lassen.

Um dieser Fragestellung nach zu gehen, wurde in der vorliegenden Arbeit mittels auditorischer KZG-Paradigmen die hinweisreiz-basierte Erwartungshaltung bei der Verarbeitung räumlicher und spektraler Reizmerkmale untersucht. Hierzu wurden 2 Studien durchgeführt, die durch Anwendung einer *delayed-matching-to-sample* Aufgabe die antizipatorische Aktivität entweder in Form von Aufgabenblöcken (Kapitel 1), oder mittels pseudorandomisierter Durchgänge (Kapitel 0) untersuchten. Beide Studien waren an das KZG-Paradigma von Kaiser et al. (2009) angelehnt (siehe Kapitel 2.6), mit dem Unterschied, dass der Präsentation des Merkstimulus eine verlängerte Vorbereitungsphase zu Untersuchung und Messung der antizipatorischen Aktivität vorgelagert war. Die Durchführung beider MEG-Studien erfolgte im Rahmen des DFG-Antrags KA 1493/4-1, der von der Ethik-Kommission genehmigt wurde.

3 Erste Studie: Antizipatorische Aktivitäten bei der Kurzzeitgedächtnisverarbeitung von Geräuschlokalisationen und Geräuschmustern in separaten Aufgabenblöcken

3.1 Einleitung

Um die Hypothese zu testen, ob der Zustand der Erwartungshaltung durch aufgabenbezogene Vorbereitungsaktivitäten bereits im Vorfeld einer akustischen Aufgabenbearbeitung unterschieden werden kann, wurde in der ersten Studie die antizipatorische Aktivität bei der Gedächtnisverarbeitung räumlicher und spektraler Reizmerkmale in separaten Aufgabenblöcken untersucht. Hierfür wurde eine *delayed-matching-to-sample* Aufgabe verwendet, die den Abgleich von zwei aufeinanderfolgenden Stimuli (Merk (S1)- und Test (S2)-Stimulus) in Form eines Kurzzeitgedächtnis-Paradigmas erforderte. Während der magnetenzephalographischen Messung der Gehirnaktivitäten absolvierten die Probanden pro Messblock drei Aufgabenblöcke. Diese bestanden aus zwei aktiven Aufgabenblöcken, die den Vergleich der Frequenz und der Lateralisation zwischen Merk- und Teststimulus erforderte, und einem passiven Kontrollblock, bei dem die Probanden die Reizdarbietung nur passiv anhören sollten.

Analog zu den Ergebnissen der getrennten auditorischen Verarbeitung von räumlichen und spektralen Reizmerkmalen innerhalb der Behaltensphase (Kaiser, Lutzenberger, et al., 2009; Kaiser, Rahm, et al., 2009a; Lutzenberger et al., 2002) erwarten wir während der Antizipation des Merkstimulus eine Aufteilung gemäß der auditorischen Verarbeitungspfade. Die Topographie der Spektralaktivität sollte demnach mit der Art des zu verarbeitenden Reizmerkmals variieren. Die Antizipation auditorisch räumlicher Reizmerkmale bei der Lateralisationsaufgabe wäre demnach im „Wo“-Pfad lokalisiert bzw. in posterioren temporo-parietalen Bereichen, während die Antizipation spektraler Geräuschmerkmale bei der Frequenzaufgabe im „Was“-Pfad bzw. über anterior-temporalen oder inferior-frontalen Arealen zu vermuten wäre.

Weiterhin stellt sich die Frage nach einem geeigneten neuronalen Korrelat der antizipatorischen Verarbeitungsprozesse. Vermutlich könnten die induzierten oszillatorischen Aktivitäten aufgrund des stimulus-ungebundenen Auftretens ein möglicher Kandidat für vorbereitende Aktivierungsprozesse sein. Da die GBA bei zahlreichen kognitiven Prozessen sowie in den soeben erwähnten KZG-Studien von Kaiser et al. (2009; 2009b) sowie Lutzenberger et al. (2002) gehäuft in Erscheinung trat, könnten diese hochfrequenten Oszillationen auch als Träger antizipatorischer Informationen eine wichtige Rolle spielen. Weiterhin stellte sich die Frage, ob die antizipatorischen Aktivierungen aufgaben-spezifisch auftreten und eine Unterscheidung zwischen verschiedenen Aufgabentypen bzw. Reizmerkmalen ermöglichen. Die vorliegende Arbeit sollte demnach der Frage nachgehen, ob antizipatorische Aktivitäten in Zusammenhang mit der Unterscheidung von räumlichen und spektralen Reizmerkmalen stehen. Sollte dies zutreffen, bleibt zu klären, ob die

antizipatorischen Aktivitäten je nach Reizmerkmalen in den jeweils relevanten sensorischen Arealen bzw. Pfaden zu finden sind.

Auf der Verhaltensebene stellt sich die Frage, ob die Stärke oder das zeitliche Auftreten der antizipatorischen Aktivierung im Zusammenhang mit einer effizienteren und schnelleren Stimulusprozessierung bzw. Aufgabenbearbeitung steht. Wie bereits im Kapitel 2.4.2 „Gammaband-Aktivität und Verhalten“ erläutert, konnten oszillatorische Aktivitäten häufig in einem korrelativen Zusammenhang mit der Performanz beobachtet werden. Es wäre demzufolge möglich, dass auch die antizipatorische Aktivität je nach Stärke oder zeitlichen Auftreten eine Modulation der Verhaltensleistung bewirken könnte.

3.2 Material & Methoden

Die erhobenen Daten der ersten Studie wurden für eine Anwendung der von Wibral und Kollegen entwickelten Berechnung der Transferentropie verwendet (Lindner, Vicente, Priesemann, & Wibral, 2011). Der von der Autorin verfasste Methodenteil wurde somit bereits in dem Artikel von Wibral et al. (2011) veröffentlicht und enthält unter Einbeziehung analyserelevanter Abwandlungen einen identischen Inhalt. Zusätzlich erhielten die erhobenen MEG-Daten Eingang in die medizinische Doktorarbeit von Christoph Polkowski, die begleitend zu meiner Promotion angefertigt wurde. Außerdem wurden die Ergebnisse in Form von Posterpräsentationen auf mehreren wissenschaftlichen Tagungen vorgestellt (Rieder, Rahm, Helbling, Polkowski, & Kaiser, 2010; Rieder, Rahm, Polkowski, & Kaiser, 2010; Rieder, & Helbling, et al., 2011; Rieder, Helbling, et al., 2011a, 2011b; Rieder, Helbling, Rahm, Polkowski, & Kaiser, 2010). Ein Poster erhielt einen Posterpreis, der von der Fachgruppe Biologische Psychologie und Neuropsychologie der Deutschen Gesellschaft für Psychologie während der Tagung "Psychologie und Gehirn" verliehen wurde.

3.2.1 Versuchspersonen

An der Studie nahmen insgesamt 22 gesunde, rechtshändige Probanden (11 Frauen, 11 Männer) teil, deren Durchschnittsalter 22,8 Jahre (Altersspanne 19-29 Jahre) betrug. Laut Selbstauskunft verfügten alle Teilnehmer über ein normales Hörvermögen und keinerlei Erkrankungen des auditorischen Systems. Für die folgenden Analysen konnten nur die Daten von 20 Versuchspersonen verwendet werden. Zwei Versuchspersonen wurden aufgrund zahlreicher Artefakte im Datenstrom von den Analysen ausgeschlossen. Hieraus ergab sich ein Durchschnittsalter von 22,6 Jahren (Alterspanne 19-29 J.) bestehend aus 10 weiblichen und 10 männlichen Probanden.

Jeder Proband erhielt vor Beginn der Studie eine schriftliche Aufklärung über den Versuchsablauf sowie ein Informationsblatt zur bevorstehenden Messung. Pro Proband wurde eine MEG- sowie eine anatomische MRT-Messung (wichtig für spätere Quellenanalysen, siehe Kapitel 2.2.3: Quellenrekonstruktion – inverses Problem)

durchgeführt. Beide Messmethoden (MEG und MRT) unterliegen einer Reihe von Ausschlusskriterien und Vorsichtsmaßnahmen, die vorab mit jedem Probanden abgeklärt wurden (siehe Anhang: Kapitel 8.1 & 8.3). Nach der Belehrung gab jeder Proband sein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der MEG- bzw. MRT- Messung. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und konnte auch nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung jederzeit abgebrochen werden. Als Aufwandsentschädigung erhielten die Probanden 10 Euro pro Stunde.

3.2.2 Prozedur & Stimulusmaterial

Die verwendeten Rauschstimuli wurden mittels selbst programmierter Matlab-Routinen (The MathWorks, R2008a) erstellt. Hierbei wurde eine Abtastrate von 44,1 kHz verwendet. Die 5s lange Struktur eines Durchgangs ist in Abbildung 3.1 schematisch dargestellt. Die Reizdarbietung bestand aus einer Vorbereitungsphase (präparatorische Phase), einem S1-Stimulus (Merkstimulus), einer Behaltensphase und einem S2-Stimulus (Teststimulus), die jeweils für 800 ms dargeboten wurden. Insgesamt ergab dies eine 3,2 s lange auditorische Reizdarbietung, der eine 800 ms lange Baselinephase (lautlos) vorangestellt und eine 500 ms lange Antwortphase (lautlos) angefügt wurde. Nach der Antwortphase schloss sich ein Inter-Trial-Interval (ITI) an, dessen Dauer zwischen 1950 und 2850 ms variieren konnte und jeweils von der Baselinephase des darauffolgenden Durchgangs gefolgt wurde. Aus dem kontinuierlich aufgezeichneten Datenstrom wurden die einzelnen Durchgänge 1,3 s vor sowie 3,7 s nach Beginn der Vorbereitungsphase ausgeschnitten. Die resultierende Durchgangslänge betrug demnach 5 s.

Die Vorbereitungs- und Behaltensphase bestanden aus einem leisen weißen Hintergrundrauschen und wurden zur Verminderung von Klickgeräuschen langsam ein und ausgeblendet (100 ms *fade-in-fade out*). Das Hintergrundrauschen half den Probanden, zwischen Behaltensphase und ITI zu unterscheiden, und diente gleichzeitig zur Reduzierung von unerwünschten echoischen Kurzzeitgedächtnisprozessen. Merk (S1)- und Testreiz (S2) wurden hingegen aus einem gefilterten Rauschen erstellt, das mit einer höheren Intensität im Vergleich zum Hintergrundrauschen dargeboten wurde.

Insgesamt wurden vier S1-Stimuli verwendet, die aus den Kombinationsmöglichkeiten der zentralen Frequenzen (höher oder tiefer) und den beiden Lateralisationswinkeln (mehr medial/mehr lateral) aufgebaut waren. Alle Stimuli wurden dem rechten Ohr früher präsentiert als dem linken, wodurch es zur Wahrnehmung rechts-lateralisierter Stimuli kam. Um interaurale Zeitdifferenzen (IZD) zu erzeugen, wurde die Tonspur entweder 8 („weniger lateralisiert“), oder 17 Samples („stärker lateralisiert“) früher dem rechten als dem linken Ohr präsentiert (siehe Kapitel 2.1.4: Räumliches Hören). Dies entspricht bei der verwendeten Abtastrate von 44.1kHz einer IZD von 0,181 ms („weniger lateralisiert“) bzw. 0,385 ms („stärker lateralisiert“). Unabhängig von der Lateralisation variierten die S1 Stimuli auch in ihrer zentralen Frequenz bzw. ihrer Tonhöhe. Hierfür wurde das Rauschen um die gewünschte zentrale Frequenz (400 Hz oder 600 Hz) gefiltert, indem die

Frequenzrepräsentation mit einer Gaußfunktion bei ± 2 Standardabweichungen (korrespondierend zu $\pm \frac{1}{4}$ Oktave) multipliziert wurde. Alle Stimuli wurden somit aus demselben Ausgangsstimulus erstellt.

Insgesamt gab es in dieser Studie drei Aufgabentypen bzw. experimentelle Bedingungen (siehe Kapitel 8.1.2 Versuchsanleitung auf S.172):

- **Lateralisationsaufgabe (Richtungs-Bedingung):**
→ Probanden sollten beurteilen, ob Merk- (S1) und Testreiz (S2) den gleichen Lateralisationswinkel aufweisen
- **Frequenzaufgabe (Tonhöhen-Bedingung):**
→ Probanden sollten beurteilen, ob Merk- (S1) und Testreiz (S2) die gleiche zentrale Frequenz aufweisen
- **passive Kontrollbedingung:**
→ Probanden sollten beide Stimuli passiv anhören

S2 variierte zum zuvor präsentierten S1-Stimulus nur in der aufgabenrelevanten Stimuluseigenschaft, niemals in der aufgabenirrelevanten Dimension. D.h. S1 und S2 hatten während der Frequenzaufgabe immer den gleichen Lateralisationswinkel, bzw. die gleiche zentrale Frequenz während der Lateralisationsaufgabe. Die Hälfte der S2-Stimuli war identisch mit S1, die andere Hälfte variierte. Die Durchgänge mit nicht identischen S1-S2-Paaren zeigten eine erhöhte oder erniedrigte Lateralisation (Richtungs-Bedingung) oder Frequenz (Tonhöhen-Bedingung) in der gleichen Anzahl an Durchgängen. Die Frequenz- und IZD-Parameter für die abweichenden S2 Stimuli wurden in einer Vortestung festgelegt, so dass vergleichbare Raten an korrekten Antworten für die Lateralisations- und Frequenzaufgabe erhalten wurden.

Die Aufgaben wurden blockweise dargeboten, wobei 32 Durchgänge des gleichen Aufgabentyps wiederholt dargeboten wurden. Vor jedem Block gab es eine zwei Sekunden lange verbale Ansage, die zweimal wiedergegeben wurde, um den folgenden Aufgabentyp anzukündigen. Die verbale Ansage sollte dem Probanden intuitiv den nachfolgenden Aufgabentyp vermitteln, weshalb „Tonhöhe“, „Richtung“ und „Nur Anhören“ als Ansagetext für die Frequenz-, Lateralisations- und Kontrollaufgabe gewählt wurde. Drei Sekunden nach der Ansage wurde der erste Durchgang des angekündigten Aufgabenblocks dargeboten.

Ein Messblock bestand aus drei Aufgabenblöcken. Er begann entweder mit der Lateralisations- oder Frequenzaufgabe, wonach die passive Bedingung folgte, und endete mit der Frequenz- bzw. Lateralisationaufgabe. Folglich bestand jeder Messblock aus 96 (3 * 32) Durchgängen. Jeder Proband absolvierte sechs Messblöcke, die insgesamt 576 Durchgänge enthielten.

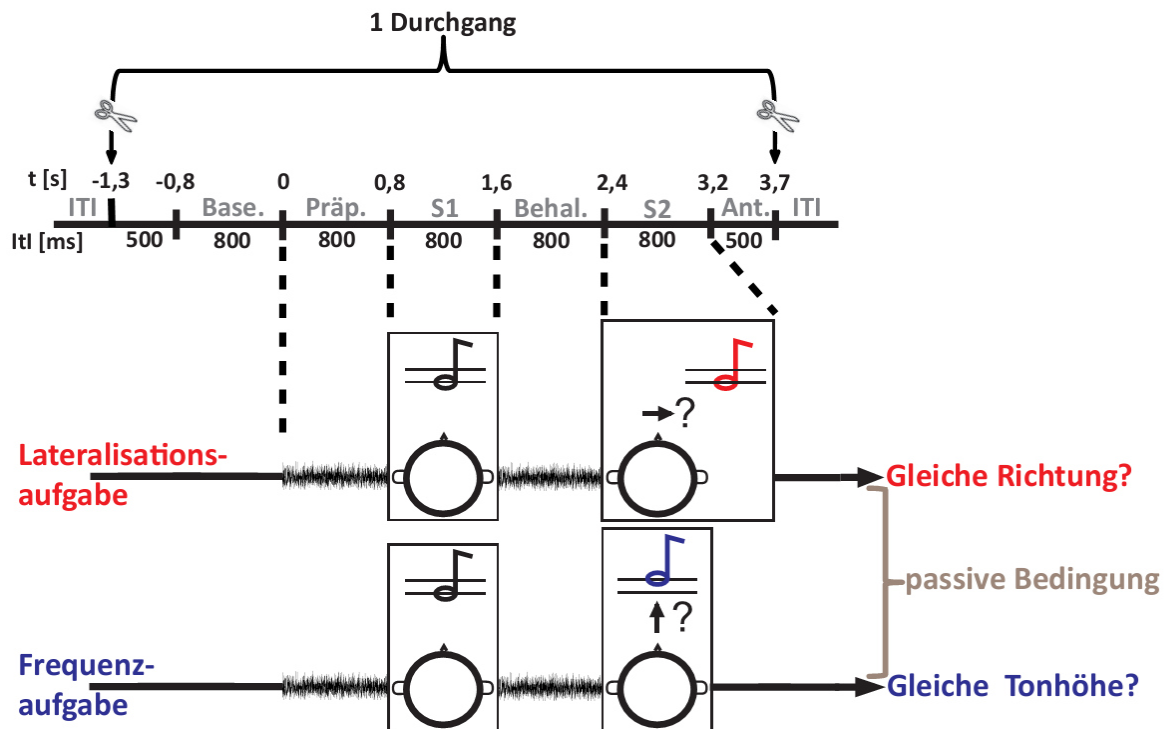


Abbildung 3.1: Schematische Darstellung der experimentellen Struktur eines Durchgangs

Jeder Durchgang startete mit einer geräuschlosen Baselinephase (-0,8-0 s), die von einem weißen Rauschen in der präparatorischen Phase (0-0,8 s) gefolgt war. Hiernach folgte die 800 ms lange Präsentation des Merkstimulus (S1), dem sich eine 800 ms lange Behaltensphase, wiederum bestehend aus weißem Rauschen, anschloss. Zuletzt wurde ein 800 ms langer Teststimulus (S2) dargeboten, mit welchem der zuvor präsentierte S1-Stimulus abgeglichen werden sollte. In der Lateralisationsaufgabe (rot) war die Richtung bzw. der Lateralisationswinkel, in der Frequenzaufgabe (blau) war die Tonhöhe bzw. die Frequenz zwischen S1 und S2 zu vergleichen. Der waagrechte Pfeil symbolisiert den Abgleich des Lateralisationswinkels (identisch oder medial bzw. lateral abweichend), der senkrechte Pfeil symbolisiert hingegen den Tonhöhenabgleich (identisch oder spektral höher bzw. tiefer abweichend) zwischen S1 und S2. Die Aufgaben wurden blockweise dargeboten, wobei während des passiven Blocks im Vergleich zu den beiden aktiven Aufgaben keine Antwort gegeben werden musste. Abkürzungen: Base.= Baseline; Präp.= präparatorische Phase; ITI= Inter-Trial-Interval; S1= Merkstimulus; Behal.= Behaltensphase; S2 = Teststimulus; Ant.= Antwortphase.

Um den Einfluss motorischer Anforderungen zu minimieren, wurde die Hälfte der Probanden instruiert, beide Zeigefinger aus der Lichtschranke zu heben, wenn S1 und S2 identisch waren (Übereinstimmung, engl. *match*), bzw. sie still zu halten, wenn ein Unterschied vorlag (keine Übereinstimmung, engl. *nonmatch*). Antworten konnten bis zum Beginn der darauffolgenden Baselinephase des nächsten Durchgangs gegeben werden. Während des Experiments wurde dem Probanden kein Feedback über seine Performanz gegeben. Um Artefakte während der MEG-Messung zu verhindern, wurden die Probanden instruiert, erst nach dem Antworten zu blinzeln, um die Fixation während des Durchgangs aufrecht zu erhalten.

Vor der MEG-Aufzeichnung der sechs Messblöcke absolvierten die Probanden drei Trainingseinheiten, in denen ein visuelles Feedback zur eigenen Einschätzung der Performanz gegeben wurde. Zunächst übten die Probanden die Lateralisations- und Frequenzaufgabe in separaten Blöcken bestehend aus je 32 Durchgängen. Danach wurden alle drei Bedingungen (Lateralisations-, Frequenzaufgabe und passive Kontrollbedingung) in einen kurzen Probefblock (36 Durchgänge) dargeboten, um einen Messblock in Kurzform zu simulieren.

In den folgenden Kapiteln werden zur besseren Übersichtlichkeit häufig verwendete Begriffe abgekürzt. Die Lateralisation bzw. Lateralisationsaufgabe ist im Folgenden mit LAT und die Frequenz bzw. Frequenzaufgabe mit FREQ abgekürzt. Für die passive Kontrollbedingung wird die Abkürzung PASS verwendet.

3.2.3 Datenakquisition

Die Aufzeichnung der neuromagnetischen Signale wurde im Brain Imaging Center (BIC, Frankfurt am Main) mit dem dort befindlichen Ganzkopf-Magnetenzephalographen (Omega 2005, VSM MedTech Ltd., Port Coquitlam, Kanada), durchgeführt. Dieses MEG-Gerät beinhaltet 275 axiale Gradiometer (erster Ordnung), die mittels der Referenzsensoren in synthetische Gradiometer dritter Ordnung umgerechnet wurden. Innerhalb der Haube sind die 275 Messsensoren mit einem durchschnittlichen Abstand von 2,2 cm gleichmäßig angeordnet. Durch die zahlreichen axialen Gradiometer wird eine hohe räumliche Auflösung und eine gute Rausch- bzw. Störsignalunterdrückung erreicht. Die Aufzeichnung der neuromagnetischen Signale erfolgte mit einer Abtastrate von 1200 Hz und einem Hardware Antialiasing-Filter bei 300 Hz (Data Acquisition Software Version 5.4.0, VSM MedTech Ltd., BC, Kanada). Signale von drei defekten Sensoren wurden ausgeschlossen.

Das MEG-System besteht aus einem hydraulisch verstellbaren Stuhl und einer großen Haube, welche die Messsensorik enthält. Zur Abschirmung der elektromagnetischen Umweltsignale befindet sich das MEG-System in einer magnetisch abgeschirmten Kammer (Vacuumschmelze, Hanau). Zu Beginn der Messung wurden die Probanden aufgefordert, eine bequeme Sitzposition einzunehmen. Anschließend wurden sie mit dem Stuhl hydraulisch angehoben, bis der Kopf in der Haube anlag und sich mit Hilfe von kleinen Tempurkeilen in der Mitte der Haube fixieren ließ. Mit Hilfe von drei Lokalisationsspulen wurde die Kopfposition in der Haube präzise ausgerichtet, so dass eine gleichmäßige Verteilung der Messsensoren über dem Kopf gewährleistet war (für weitere Informationen zum MEG siehe Kapitel 2.2, S. 25).

Vor Beginn und nach Abschluss jedes Messblocks wurde mittels der drei Lokalisationsspulen die Kopfposition relativ zu den Sensoren bestimmt. Hierdurch konnte kontrolliert werden, dass sich der Kopf des Probanden nicht mehr als 5 mm bewegt hatte. In jedem darauffolgenden Durchgang wurde die Ausgangsposition des Kopfes gemäß des ersten

Durchgangs korrigiert, um eine räumlich einheitliche Signalaufzeichnung im Rahmen von maximal 5 mm Abweichung über alle Durchgänge zu erreichen.

Um die Kopfbewegungen so gering wie möglich zu halten wurden die Probanden instruiert still zu sitzen und die Augen offen zu halten. Der Blick war während des gesamten Experiments auf das 2 m vor ihnen befindliche Fixationskreuz (im Zentrum ihres visuellen Feldes) zu richten. Die auditorische Reizdarbietung erfolgte über zwei luftleitende Kunststoffschläuche, an deren Enden Ohreinsätze zur Schallübertragung befestigt wurden (E-A-Rtone 3A, Aearo Corporation, Indianapolis, USA). Die Präsentation der auditorischen Reizdarbietung wurde über den Stimulus-PC gesteuert und erfolgte mit Hilfe des Computerprogramms *Presentation* (Neurobehavioral Systems). Zusätzlich zum MEG-Signal wurde auch ein einfaches Elektrokardiogramm (EKG) mittels zwei auf den Schlüsselbeinen befestigten Elektroden aufgezeichnet. Weitere vier Elektroden ober- und unterhalb sowie lateral von jedem Auge dienten zur Aufzeichnung des Elektrookulogramms (EOG) der horizontalen und vertikalen Augenbewegungen sowie des Blinzeln. Die Performanz der Probanden bzw. das Antwortverhalten wurde mittels faseroptischen Lichtschranken an den Stimulus-PC sowie an das MEG- Akquisitionssystem weitergeleitet und aufgezeichnet.

3.2.4 Strukturelles MRT

An einem Folgetermin wurde von jedem Probanden die Gehirnanatomie mittels des in Frankfurt befindlichen 3 Tesla MRT (Allegra scanner, Siemens, Erlangen, Germany) aufgezeichnet. Zur Generierung der anatomischen Schnittbilder wurde im MRT-Gerät eine elektromagnetische Pulssequenz (MRT-Sequenz) erzeugt, die als *Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MPRAGE)* bezeichnet wird und folgende Einstellungen enthielt: Repetitionszeit=2.25 s (*engl. repetition time, TR*), Echozeit=2,6 ms (*engl. echo time, TE*), Anregungswinkel=9° (*engl. flip angle, FA*), Inversionszeit=900 ms (*engl. inversion time, TI*) sowie 256 x 256 x 192 isotrop ausgerichtete 1 mm³ große Voxel. Die anatomische MRT-Messung dauerte insgesamt 5,17 Minuten. Diese Aufnahmen wurden für die Modellierung eines individuellen Kopfmodells verwendet (siehe Kapitel 2.2.3 Quellenrekonstruktion – inverses Problem). Für das Angleichen der MEG-Daten mit den anatomischen MRT-Daten wurden die preaurikulären Punkte mit Vitamin E-Kapseln markiert. Diese sind aufgrund ihres hohen Fettgehalts in den anatomischen Bildern gut sichtbar und ermöglichen eine präzise Abstimmung zwischen den Messdaten beider Methoden.

3.3 Datenanalyse - Vorverarbeitung

Die Analyse der MEG-Daten erfolgte mittels Matlab (The MathWorks, R2008b und R2009a), sowie der matlab-basierten Open-Source-Software FieldTrip (<http://fieldtrip.fcdonders.nl>; Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour at the Radboud University Nijmegen, Niederlande). Zuerst wurde das MEG-Signal im Bereich zwischen 0,5-300 Hz bandpassgefiltert, um das Frequenzspektrum einzugrenzen. Nach der Entfernung der Frequenzen unterhalb 0,5 Hz sowie oberhalb von 300 Hz wurden die kontinuierlich erfassten MEG-Rohdaten in Segmente von der Länge eines Einzeldurchgangs geschnitten (1,3 Sekunden vor bis 3,7 Sekunden nach Beginn der präparatorischen Phase). Diese Prozedur wurde für jeden der sechs absolvierten Messblöcke durchgeführt. Die resultierenden Einzeldurchgänge wurden zu einem großen Datensatz zusammengefasst (siehe Kapitel: 3.2.2).

Jeder Durchgang enthält die Informationen der magnetischen Gehirnaktivität während der auditorischen Reizdarbietung mit den dabei ablaufenden kognitiven Prozessen. Da es während der Messung zu ungewollten Aktivierungen durch Muskelanspannungen (vor allem Nacken- und Kaumuskulatur), Puls-, Blinzel- und Augenbewegungen sowie zu probanden-unabhängigen Amplitudensprüngen an einzelnen Sensoren kommen konnte, musste jeder Durchgang nach Artefakten untersucht werden. Diese Artefaktbereinigung wurde mittels einer semi-automatischen Fieldtrip-Routine durchgeführt. Zur Detektion von Muskelartefakten wurde das Rohsignal dafür zuerst bandpassgefiltert (für Muskelartefakte: 110-140 Hz), zur Detektion von Sensorsprüngen war keine Filterung notwendig. Anschließend wurden die MEG-Daten z-transformiert und Epochen identifiziert, in denen die z-Werte eine bestimmte Schwelle überschritten (siehe: http://fieldtrip.fcdonders.nl/tutorial/automatic_artifact_rejection, Version 21-12-2009). Für die Sensorsprünge wurde ein Schwellenwert von 30, für die Muskelartefakte von 12 festgesetzt. Epochen mit in dieser Weise identifizierten Artefakten wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Zur Entfernung der Herzrhythmus (Puls)-, Blinzel- und Augenbewegungsartefakte sowie der 50 Hz-Stromnetzartefakte wurde eine unabhängige Komponentenanalyse (*engl. independent Component Analysis, ICA*) angewandt (EFICA; Koldovsky, Tichavsky, & Oja, 2006). Hierbei wurde das MEG-Signal in seine Komponenten zerlegt. Man geht dabei davon aus, dass jede Komponente eine bestimmte Frequenz-Rhythmus-Struktur aufweist, die sich aus dem Gesamtsignal extrahieren lässt. Somit findet sich z.B. das Puls-Artefakt meistens in nur 1-2 Komponenten wieder, die die Rhythmik der elektrischen Herzaktivierung widerspiegeln. Solche durch Artefakte verunreinigte Komponenten wurden visuell identifiziert, markiert und aus dem Datenstrom entfernt. Ein großer Vorteil dieser Methode ist, dass die Artefakte ohne das Löschen der Durchgänge entfernt werden konnten und dadurch eine möglichst hohe Anzahl an Durchgängen beibehalten werden konnte. Der Nachteil kann dabei sein, dass man eventuell fälschlicherweise Komponenten entfernt, die interessierende Signalanteile enthalten. Anschließend wurde der MEG-Datenstrom unter Ausschluss der artefakt-behafteten Komponenten wieder zusammengefügt und in den Sensorraum zurück projiziert.

Nach dieser Aufarbeitung konnten die Datensätze von insgesamt 20 Probanden als Grundlage für die weiteren Analysen verwendet werden.

3.3.1 Verhaltensdaten

Die mittels Lichtschranken aufgezeichneten Antworten wurden für alle Probanden nach Bedingungen sortiert und anschließend der Mittelwert sowie die Standardabweichung der Anzahl korrekter Antworten berechnet. Nur Probanden, die mehr als 50% korrekte Antworten pro Bedingung (Lateralisations- und Frequenzaufgabe) aufwiesen, wurden in diese Berechnung sowie in die weiterfolgenden Analysen miteinbezogen. Zur Überprüfung der Lateralisations- und Frequenzaufgabe auf signifikante Unterschiede in der Schwierigkeit wurde ein t-Tests für gepaarte Stichproben angewendet. Hiermit sollte ausgeschlossen werden, dass die beiden aktiven Aufgaben einen signifikant unterschiedlichen Schwierigkeitsgrad aufwiesen. Signifikante Schwierigkeitsunterschiede könnten in den weiterfolgenden Analysen als neuronale Aktivitätsdifferenzen im Bedingungscontrast sichtbar werden. Eine valide Interpretation des Bedingungsvergleichs wäre somit nicht mehr möglich.

3.3.2 Zeit-Frequenz-Analyse & Clusterstatistik auf der Sensorebene

Vor der Durchführung der spektralen Datenanalyse wurden die mittels axialer Gradiometer aufgezeichneten MEG-Signale von der axialen in die planare Konfiguration transformiert. Hierdurch wurden die Magnetfeldgradienten von der radialen bzw. senkrechten Ausrichtung in tangential zum Kopf orientierte Gradienten umgewandelt (siehe http://fieldtrip.fcdonders.nl/tutorial/eventrelatedaveraging#calculate_the_planar_gradient). Diese Transformation wird häufig angewendet, um die Interpretation der MEG-Daten zu erleichtern, da die Signalamplitude bei planaren Gradienten typischerweise direkt über der Dipolquelle am größten ist (siehe Kapitel 2.2.2: Darstellung der MEG-Signale - Topographie und Dipolanalyse auf S.32).

Die transformierten MEG-Daten von 20 Probanden wurden zunächst einer Zeit-Frequenz-Analyse unterzogen. Dies diente der Berechnung der Spektralaktivitäten, indem das MEG-Signal aus der Zeitpunkt-Abtastwert-Darstellung in die Darstellung von Frequenzanteil, Amplitude und Phase überführt wurde (siehe Kapitel 2.3.2: Oszillatorische Aktivität – Zeitreihenanalysen spektraler Aktivität auf S.38). Um vor allem die induzierten Spektralaktivitäten aus den diskreten Werten der magnetischen Flussdichten zu extrahieren, wurde jeder einzelne Durchgang einer Zeit-Frequenz-Analyse unterzogen (Tallon-Baudry, Bertrand, Delpuech, & Pernier, 1996; Tallon-Baudry & Bertrand, 1999). Die Zeit-Frequenz-Analyse erfolgte durch die in FieldTrip implementierte schnelle Fourier-Transformation (FFT, engl. *Fast Fourier Transform*), die unter Verwendung einer Gauß-Fensterfunktion durchgeführt wurde. Die verwendete Länge des Gauß-Fensters betrug 400 ms und wurde mit einem zeitlichen Versatz von 50 ms von Beginn der Baseline bis zum Durchgangsende

angewandt. Hierbei wurde der Frequenzbereich von 1-90 Hz analysiert. Die resultierenden fourier-transformierten Durchgänge enthielten die spektrale Zusammensetzung in Form von Frequenz-Powerwerten (fT^2). Zur Darstellung der absoluten Amplitudenwerte (fT) wurde zuletzt die Quadratwurzel der Powerwerte berechnet. Hierdurch erhielt man für jeden einzelnen Durchgang ein Spektrogramm, das den zeitlichen Verlauf des MEG-Signals in Form eines Leistungsspektrums darstellte. Zuletzt wurden die Spektrogramme nach Bedingungen sortiert und gemittelt. Die gemittelte Frequenzverteilung enthielt zugleich die stimulus-gebundene, sowie die stimulus-ungebundene Aktivität. Dies ermöglicht die Visualisierung der evozierten und induzierten Aktivität, wobei letztere im Fokus der vorliegenden Arbeit stand.

Der paarweise Vergleich der gemittelten Frequenzverteilung zwischen den drei Bedingungen LAT, FREQ und PASS wurde mit Cluster-Permutationstests analysiert. Für alle Kombinationsmöglichkeiten (LAT-FREQ, LAT-PASS und FREQ-PASS) sollten die signifikanten Unterschiede der Spektralaktivität ermittelt werden. Im ersten Schritt wurde innerhalb der zuvor definierten Zeit- und Frequenzbereiche für jeden Sensor die gemittelte Power für jede Bedingung separat berechnet. Mittels t-Tests wurde die gemittelte Power eines jeden Sensors auf signifikante Bedingungsunterschiede getestet. Signifikante benachbarte Sensoren wurden als Cluster definiert. Zur Korrektur des Problems der multiplen statistischen Vergleiche (bezogen auf die 271 miteinander verglichenen Sensoren) wurde die in Fieldtrip implementierte Cluster-Permutations-Methode verwendet. Hierbei wurden zunächst die t-Werte eines jeden Clusters aufsummiert, wodurch man für jedes Cluster einen summierten t-Wert erhielt. Im nächsten Schritt wurde für jedes Cluster der summierte t-Wert gegen zufällig permutierte Versionen der Datensätze getestet (Monte-Carlo-Simulation, 2000 Permutationen, $p < 0,05$). Das bedeutet, dass mittels der 2000 Permutationen „zufällige“ Cluster ermittelt wurden und die summierten t-Werte des jeweils größten Clusters jeder Permutation zur Annäherung einer Verteilung herangezogen wurden. Um als signifikant zu gelten, durften weniger als 5% der durch Permutation erhaltenen summierten t-Werte größer als der summierte t-Wert des initialen Clusters sein (Maris & Oostenveld, 2007; Oostenveld, Fries, Maris, & Schoffelen, 2011). Dieses Verfahren wurde für die Baseline- (-0.8-0 s) und die Vorbereitungsphase (0-0.8 s) separat durchgeführt. In diesen Zeitbereichen wurden die verschiedenen Bedingungskontraste nach signifikanten Unterschieden in der gemittelten Amplitude untersucht. Die verschiedenen Frequenzbänder (Alpha, Beta, Gamma) wurden dabei separat betrachtet, wobei der Gammabereich in ein niedriges (30-60 Hz) und ein hohes (60-90 Hz) Band unterteilt wurde. Wiesen die Cluster im Bedingungscontrast einen Alpha-Wert von $p < 0,05$ auf, wurden sie als signifikant eingestuft.

3.3.3 Zeit-Frequenz-Analysen auf der Quellenebene

Ergänzend zu den spektralen Aktivitäten des Sensorlevels wurden die zugrundeliegenden neuronalen Generatoren rekonstruiert. Die hierzu verwendete Quellenanalyse wurde mittels der matlab-basierten Open-Source-Software FieldTrip (<http://fieldtrip.fcdonders.nl>; Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour at the Radboud University Nijmegen Niederlande), sowie in Zusammenarbeit mit Saskia Helbling (wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für medizinische Psychologie) durchgeführt. Zur Rekonstruktion der Generatoren oszillatorischer Aktivitäten wurde die „beamforming“-Technik (siehe Kapitel 2.2.3) innerhalb der zuvor definierten Frequenzbereiche des Sensorlevels angewandt (siehe Kapitel 3.3.2). Die Berechnung der Quellenaktivitäten wurde durch die sogenannte *Dynamical Imaging of Coherent Sources* -Methode (DICS) durchgeführt. Diese „beamforming“-Technik berechnet die Schätzwerte in der Frequenzdomäne (Gross et al., 2001) und benötigt dabei unterschiedliche Filter. Durch Anwendung eines räumlich adaptiven Filters wurde zunächst die Stärke der Aktivität an jeder möglichen Position im Gehirn geschätzt. Unter Verwendung von linear gewichteten Summen der Sensor-Signale projizierte der räumliche Filter die Sensoraktivität auf spezifische Hirnregionen. Zur Minimierung der Varianzen der Quellenaktivitäten an den gegebenen Gehirnpositionen war zusätzlich der inverse Filter anzuwenden, der das Gehirn als einheitlichen Volumenleiter (*engl. unit-gain constraint*) definierte.

Zur Schätzung der Quellenaktivität wurde das Gehirn in ein dreidimensionales Raster eingeteilt. Hierdurch konnte die Stärke der Quellenaktivität für jeden einzelnen Rasterpunkt berechnet werden. Die Verteilung der Quellen-Power wurde für alle Bedingungen und Frequenzbänder innerhalb der Baselinephase ermittelt. Anschließend folgte der statistische Vergleich der Powerdifferenzen zwischen jeweils zwei Bedingungen (unkorrigierter t-Test). Hierfür wurde passend zum Sensorlevel die Quellen-Power der LAT oder FREQ mit der PASS kontrastiert. Die Lokalisation der resultierenden Powerdifferenzen wurde per Interpolation auf das strukturelle MRT angepasst. Das hierfür verwendete MRT bestand aus einer Mittelung von 20 anatomischen MRT-Datensätzen der ausgewählten Probanden. Die signifikanten Powerdifferenzen der geschätzten Quellenaktivitäten konnten hierdurch den beteiligten Hirnregionen zugeordnet werden.

Zusätzlich zur räumlichen Verteilung wurden die Veränderungen der Quellenaktivitäten über die Zeit analysiert. Hierzu wurde jeder Durchgang bandpassgefiltert (0,5-300 Hz) und mit räumlichen Filtern multipliziert, die anhand der signifikanten Voxel berechnet wurden. Zuletzt wurden Durchgänge nach Bedingungen sortiert und gemittelt. Die gemittelte Quellenpower der signifikanten Voxel konnte hiernach für jede Bedingung über alle Durchgangsphasen dargestellt werden.

3.3.4 Korrelationsanalyse

Wie in Kapitel 2.4.2 beschrieben, konnten bereits in mehreren Studien Korrelationen zwischen GBA und Verhaltensmaßen beobachtet werden (Rieder, Rahm, et al., 2011). Demzufolge sollte auch in der vorliegenden Studie mittels einer Korrelationsanalyse untersucht werden, ob ein linearer Zusammenhang zwischen den Aktivitäten des Sensor-Levels und der Antwortgenauigkeit besteht. Die Ermittlung des Korrelationskoeffizienten (r) gab dabei nicht nur Auskunft über die Stärke des Zusammenhangs, sondern auch über dessen Richtung. Werte in der Nähe von +1 bzw. -1 deuten auf einen engen positiven bzw. negativen korrelativen Zusammenhang hin (z.B. je grösser Variable x , desto grösser bzw. kleiner Variable y). Zudem wurde der dazugehörige p -Wert ermittelt, der die Signifikanz der Korrelation festlegte. Ab einem p -Wert von kleiner 0,05 galt eine Korrelation als signifikant. Als Ausgangsdaten der Korrelationsanalyse dienten die zuvor ermittelten signifikanten Clustersensoren des LAT – PASS- und FREQ - PASS-Kontrasts der Baselinephase. Für diese Sensoren wurde für jeden Probanden zunächst die gemittelte Amplitude für LAT und FREQ im jeweiligen Frequenzband berechnet. Anschließend wurde die gemittelte Amplitude für LAT und FREQ jeweils mit der dazugehörigen Antwortgenauigkeit von LAT und FREQ korreliert. Die Darstellung der Korrelations-Ergebnisse erfolgte in Form eines Streudiagramms, das zur Visualisierung eines möglichen linearen Zusammenhangs diente.

3.4 Ergebnisse

3.4.1 Verhaltensdaten

Bei der Auswertung der Verhaltensdaten über alle Durchgänge der 20 Probanden konnte eine durchschnittliche Performanz von 83,3 % korrekter Antworten für LAT bzw. 82,7 % korrekter Antworten für FREQ ermittelt werden (Abbildung 3.2). Die Standardabweichung betrug dabei 9,8 % für LAT bzw. 6,8 % für FREQ. Der t-Tests für gepaarte Stichproben ergab für die durchschnittliche Performanz beider Aufgaben keinen signifikanten Unterschied ($p=0,79$). Demnach konnte davon ausgegangen werden, dass beide Aufgaben im Mittel ein vergleichbares Schwierigkeitsniveau aufwiesen.

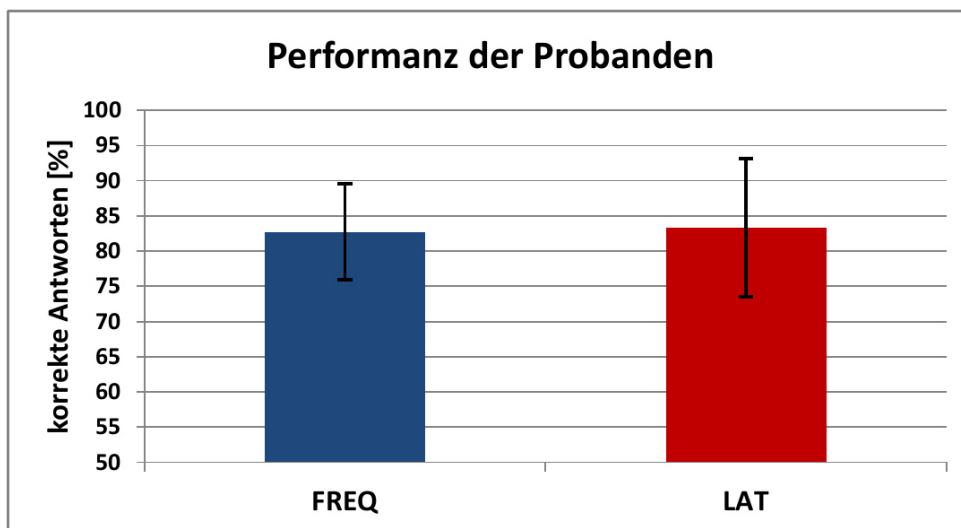


Abbildung 3.2: Gemittelte Performanz der Frequenz-und Lateralisationsaufgabe

Das Balkendiagramm zeigt die gemittelte Performanz bzw. die Mittelung der korrekten Antworten über die 20 Probanden.

3.4.2 Zeit-Frequenz-Analyse & Clusterstatistik auf der Sensorebene

Die Analyse der oszillatorischen Aktivität auf dem Sensorlevel während der LAT und FREQ wurde für zwei Durchgangsphasen (Baseline und Vorbereitungsphase) sowie für 4 unterschiedliche Frequenzbänder (Alpha, Beta, niedriges Gamma, hohes Gamma) durchgeführt. Der direkte statistische Vergleich der neuronalen Aktivitäten von LAT und FREQ zeigte keinen signifikanten Unterschied. Die berichteten Ergebnisse basieren deshalb auf einem Vergleich der aktiven Bedingungen (LAT und FREQ) mit der passiven Kontrollbedingung (PASS). Hieraus ergaben sich die im Folgenden berichteten LAT – PASS- und FREQ – PASS-Kontraste.

Die Ergebnisse der signifikanten Aktivitätsunterschiede der LAT – PASS- und FREQ – PASS-Kontraste wurden in Form von Sensor-Level-Topographien, sogenannten Clusterplots, visualisiert. Diese dienen der Veranschaulichung der signifikanten Aktivitätsunterschiede auf einer zweidimensionalen schematischen Hirnkarte. Dabei wurde die Verteilung der neuronalen Kortexaktivitäten gemäß der 275 MEG-Sensoren abgebildet. Die ermittelten t-Werte des jeweiligen Bedingungskontrasts wurden für jeden Sensor farbcodiert dargestellt. Durch Anwendung einer Maskierung wurden nur diejenigen Sensoren farblich hervorgehoben, die einen signifikanten Aktivitätsunterschied im Bedingungskontrast aufwiesen. Hierdurch konnten die Differenzen der Oberflächenaktivitäten den jeweiligen Hirnstrukturen grob zugeordnet werden. Die signifikanten Aktivitätsunterschiede traten häufig an mehreren benachbarten Sensoren in Erscheinung, die zusammengefasst als Cluster bezeichnet wurden. Die topographische Ausdehnung der Cluster variierte je nach untersuchtem Bedingungskontrast und Frequenzband. Im LAT – PASS- und FREQ – PASS-Kontrast kennzeichnen warme Farben (gelb-rot) die positiven t-Werte, die für eine gesteigerte spektrale Aktivität der aktiven Bedingungen im Vergleich zur Kontrollbedingung stehen. Kalte Farben (hellblau-blau) symbolisierten hingegen negative t-Werte, die eine verminderte spektrale Aktivität der aktiven Bedingungen im Vergleich zur Kontrollbedingung kennzeichnen. Zudem wurde neben jedem Clusterplot ein Zeitverlauf dargestellt, der die gemittelte Amplitude der signifikanten Sensoren über die verschiedenen Durchgangsphasen abbildet. Die Amplituden-Zeitverläufe bilden die Aktivitätsänderungen der oszillatorischen Aktivitäten über die Zeit ab, wobei lediglich der interessierende Zeitbereich von Beginn der Baseline bis zum Ende der Behaltensphase dargestellt wurde.

Die LAT – PASS- und FREQ – PASS-Kontraste zeigten nicht in allen Frequenzbändern einen signifikanten Aktivitätsunterschied innerhalb der beiden untersuchten Zeitfenster (Baseline- und Vorbereitungsphase). Dies betraf im LAT - PASS-Kontrast die Alpha-Aktivität während der Baselinephase und das hohe Gammaband während der Vorbereitungsphase. Im FREQ - PASS-Kontrast konnten für das Alpha- und das hohe Gammaband keine signifikanten Unterschiede in den Leistungsdichten innerhalb beider Zeitfenster ermittelt werden. Für das niedrige Gammaband wurde lediglich in der Vorbereitungsphase ein signifikanter Unterschied gefunden. Die Betrachtung der signifikanten Unterschiede auf der Ebene des Sensor-Levels erfolgt zunächst für den LAT - PASS- und anschließend für den FREQ – PASS-Kontrast.

3.4.2.1 Lateralisationsaufgabe vs. passive Bedingung (LAT - PASS-Kontrast)

Alphaband

Der LAT - PASS-Kontrast zeigte im Alphaband zwischen 8-14 Hz keinen signifikanten Aktivitätsunterschied in der Baselinephase. In der Vorbereitungsphase war jedoch eine höhere Aktivität in LAT verglichen mit PASS zu erkennen, die sich links okzipital in Form von drei kleinen Clustern zeigte (Abbildung 3.3 A). Der Zeitverlauf in Abbildung 3.3 B zeigt für LAT einen steilen Anstieg der gemittelten Amplitude, der in der Vorbereitungsphase begann und bis zum Ende der Behaltensphase anhielt. PASS zeigte einen ähnlichen Zeitverlauf, der jedoch insgesamt durch eine geringere Amplitude gekennzeichnet war und ab dem S1-Stimulus ein Plateau erreichte, das bis zum Ende der Behaltensphase anhielt.

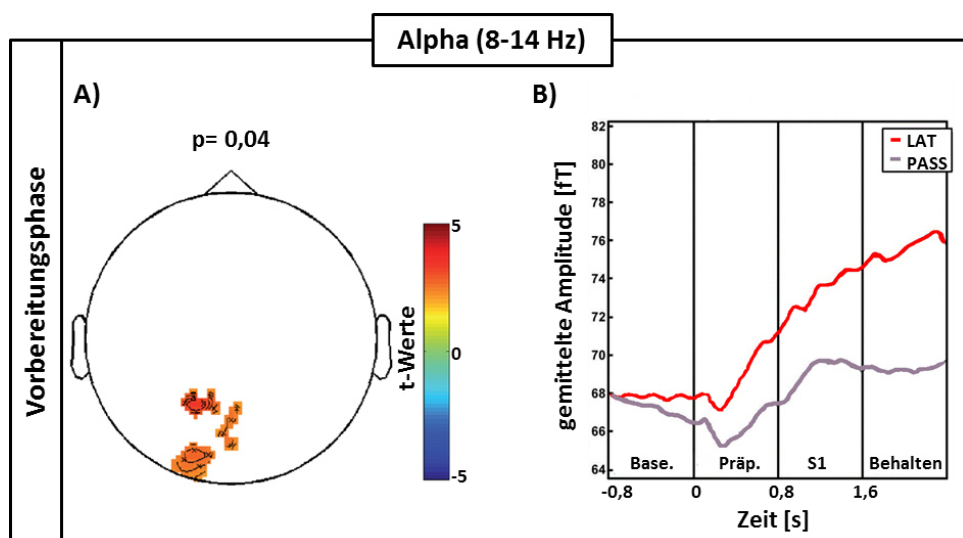


Abbildung 3.3: Signifikanter Unterschied im Alphaband zwischen LAT und PASS

A) zeigt die topographische Verteilung der Alpha-Aktivität während der Vorbereitungsphase in Form von t-Werten ($p = 0,04$). In **B)** ist der Amplituden-Zeitverlauf der signifikanten Clustersensoren von Beginn der Baseline- bis zum Ende der Behaltensphase dargestellt. Abkürzungen: Base.= Baseline; Präp.= präparatorische Phase; S1= Merkstimulus; Behalten= Behaltensphase.

Betaband

Im Betaband von 14-30 Hz konnte während beiden Zeitfenstern eine signifikant erhöhte Aktivität im LAT - PASS-Kontrast ermittelt werden (Abbildung 3.4 A und C). In der Baselinephase wies die LAT im Vergleich zur PASS eine signifikant erhöhte Aktivität in frontalen, zentralen und temporalen Regionen auf. Innerhalb dieser großflächigen Aktivierung lag das Aktivitätsmaximum über dem rechten Frontalkortex und war von bilateral temporalen Regionen begleitet, die ebenfalls eine signifikant erhöhte Beta-Aktivität aufwiesen (Abbildung 3.4 A). Während der Vorbereitungsphase konnten die Aktivitätsunterschiede in ähnlichen, jedoch weniger ausgedehnten Regionen lokalisiert werden. Die signifikant erhöhte Beta-Aktivität zeigte sich etwas fokaler über fronto-

zentralen Bereichen (Abbildung 3.4 C). Im Vergleich zur Baselinephase konnten demnach keine signifikanten Unterschiede in temporalen Regionen beobachtet werden. Der Zeitverlauf der gemittelten Beta-Amplitude zeigte für die signifikanten Sensoren der zwei untersuchten Zeitfenster nahezu identische Ergebnisse (Abbildung 3.4 B und D). Dies basierte vermutlich auf der überlappenden Topographie der Clusterplots, die beide über fronto-zentralen Hirnbereichen Signifikanzen aufwiesen. Dabei offenbarte die LAT in beiden Amplituden-Zeitverläufen bereits zu Beginn der Baselinephase eine stark erhöhte Beta-Amplitude, die über die folgenden Durchgangsphasen einen stetigen Abfall aufwies. In der Behaltensphase wurde infolgedessen ein Aktivitätsniveau unterhalb von PASS erreicht. PASS war hingegen über alle Durchgangsphasen durch ein annähernd konstantes Amplitudenniveau gekennzeichnet. Abgesehen von der Behaltensphase war die Beta-Amplitude der PASS deutlich unterhalb der LAT zu beobachten.

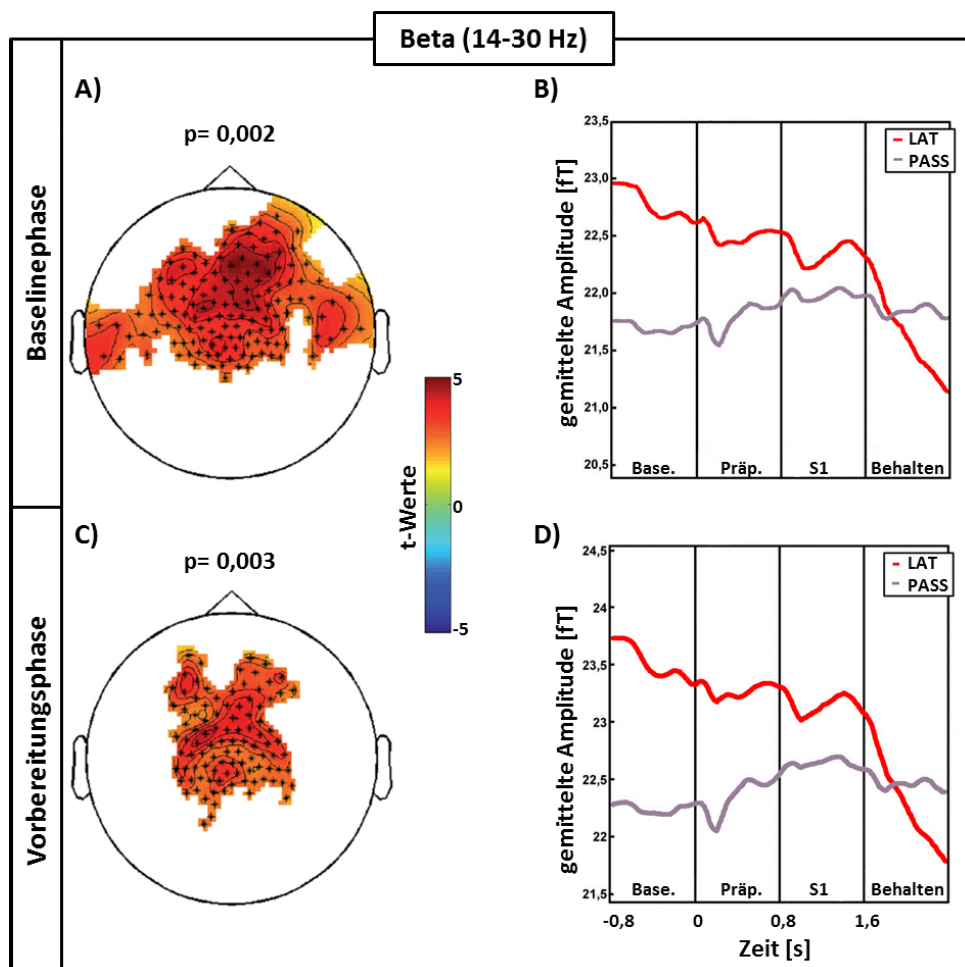


Abbildung 3.4: Signifikanter Unterschied im Betaband zwischen LAT und PASS

Die topographischen Hirnkarten der Baseline- (A) und Vorbereitungsphase (C) zeigen die Verteilung der signifikant erhöhten Beta-Aktivität ($p = 0,002$; $p = 0,003$). Die dazugehörigen Amplituden-Zeitverläufe der signifikanten Clustersensoren sind in B) und D) abgebildet. Abkürzungen: Base.= Baseline; Präp.= präparatorische Phase; S1= Merkstimulus; Behalten= Behaltensphase.

Niedriges Gammaband

Im niedrigen Gammaband von 30-60 Hz fanden wir in der Baselinephase einen positiven und einen negativen Cluster im LAT - PASS-Kontrast (Abbildung 3.5 A). Der positive Cluster kennzeichnete eine signifikante Aktivitätssteigerung für LAT, die zum Großteil über fronto-zentralen Regionen sichtbar wurde und bis in rechts posterior-temporale Bereiche zog. Über links posterior-okzipitalen Hirnbereichen war ein negativer Cluster zu verzeichnen, der Ausdruck einer signifikant niedrigeren Aktivität der LAT im Vergleich zur PASS war. In der Vorbereitungsphase konnte nur ein negativer Cluster ermittelt werden. Dieser war passend zur vorangegangenen Baselinephase über links posterior-okzipitalen Bereichen lokalisiert (Abbildung 3.5 C).

Der Zeitverlauf in Abbildung 3.5 B und D wurde nur für die signifikanten Sensoren des negativen Clusters berechnet. Die Zeitverläufe beider Cluster wiesen für die LAT und die PASS eine annähernd gleichbleibende Gamma-Amplitude über alle dargestellten Durchgangsphasen auf. Das Aktivitätsniveau der LAT zeigte dabei durchgehend eine verminderte gemittelte Amplitude, die deutlich unterhalb von PASS anzusiedeln war. Lediglich während der Vorbereitungsphase konnte in beiden Bedingungen ein leichter Abfall im sonst konstanten Aktivitätsniveau verzeichnet werden.

Der Zeitverlauf des positiven Clusters der Baselinephase wurde nicht abgebildet, da er nahezu identisch mit dem zuvor berichteten Zeitverlauf der gemittelten Beta-Amplitude war (vgl. Abbildung 3.4 B und D).

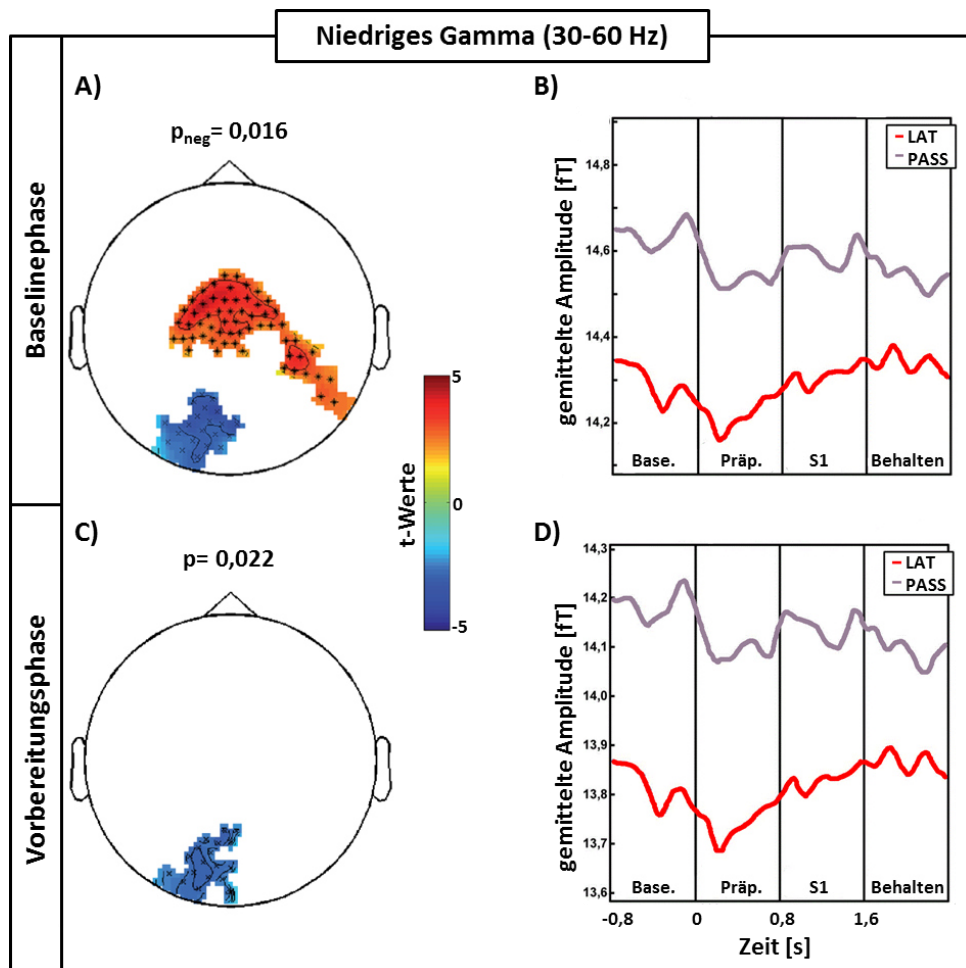


Abbildung 3.5: Signifikanter Unterschied im niedrigen Gammaband zwischen LAT und PASS

Die topographischen Hirnkarten der Baseline- (A) und Vorbereitungsphase (C) zeigen die Verteilung der signifikant verminderten Gamma –Aktivität von 30-60 Hz ($p = 0,016$; $p = 0,022$). Die dazugehörigen Amplituden-Zeitverläufe der signifikanten Clustersensoren sind in B) und D) abgebildet. Der positive Cluster ($p_{\text{pos}} = 0,003$) in A) wies in der Lokalisation sowie im Zeitverlauf starke Parallelen zu der zuvor berichteten Beta-Aktivität auf (Abbildung 3.4), weshalb der Zeitverlauf nicht zusätzlich dargestellt wurde. Abkürzungen: Base.= Baseline; Präp.= präparatorische Phase; S1= Merkstimulus; Behalten= Behaltensphase.

Hohes Gammaband

Das hohe Gammaband von 60-90 Hz wies im LAT - PASS-Kontrast eine signifikant verminderte Aktivität über posterior-okzipitalen Bereichen auf (Abbildung 3.6 A und C). Die topographische Lokalisation war dabei nahezu identisch verglichen mit dem zuvor beschriebenen negativen Clustern des niedrigen Gammabandes (vgl. Abbildung 3.5 A und C). Die Zeitverläufe in Abbildung 3.6 B und C wiesen für beide Bedingungen einen leichten Abfall während der Baseline- und Vorbereitungsphase auf, der von einem konstanten Aktivitätsniveau in S1 und der Behaltensphase gefolgt war. Entsprechend den Ergebnissen des niedrigen Gammabandes zeigte sich auch im hohen Gammaband über alle Phasen hinweg eine verminderte Aktivität für LAT im Gegensatz zu PASS (vgl. Abbildung 3.5 B und D). Im Gegensatz zur Baselinephase des niedrigen Gammabandes konnte im hohen Gammaband kein positiver Cluster über zentralen Regionen ermittelt werden (vgl. Abbildung 3.5 A mit Abbildung 3.6 A).

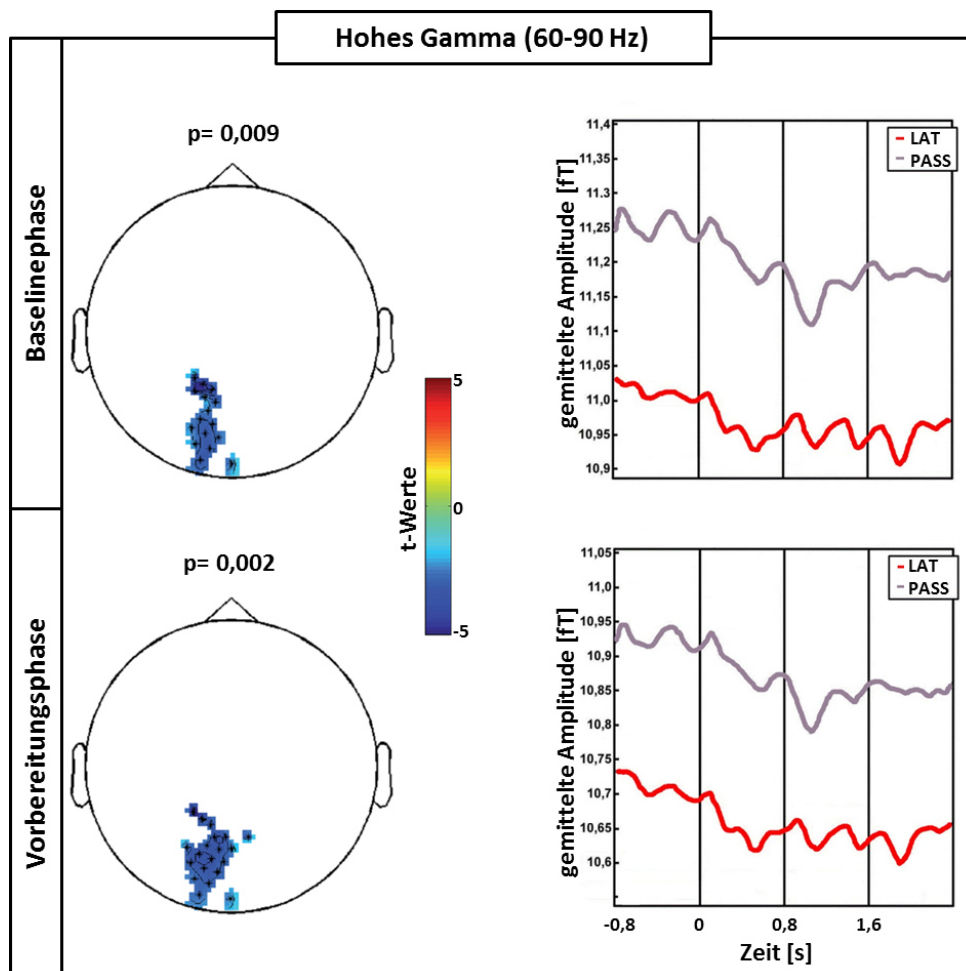


Abbildung 3.6: Signifikanter Unterschied im hohen Gammaband zwischen LAT und PASS

Die topographischen Hirnkarten der Baseline- (A) und Vorbereitungsphase (C) zeigen die Verteilung der signifikant verminderten Gamma-Aktivität von 60-90 Hz ($p = 0,009$; $p = 0,002$). Die dazugehörigen Amplituden-Zeitverläufe der signifikanten Clustersensoren sind in (B) und (D) abgebildet. Abkürzungen: Base.= Baseline; Pröp.= präparatorische Phase; S1= Merkstimulus; Behalten= Behaltensphase.

3.4.2.2 Frequenzaufgabe vs. passive Bedingung (FREQ - PASS-Kontrast)

Betaband

Der FREQ - PASS-Kontrast wies eine signifikant erhöhte Beta-Aktivität (14-30 Hz) über frontalen, zentralen und temporalen Regionen während der Baselinephase sowie über fronto-zentralen Bereichen während der Vorbereitungsphase auf (Abbildung 3.7 A und C). Obwohl der signifikante Aktivitätsunterschied während der Vorbereitungsphase nur in fokalen Bereichen auftrat, waren die Zeitverläufe der signifikanten Sensoren beider positiver Cluster nahezu identisch (Abbildung 3.7 B und D). FREQ wies zu Beginn der Baselinephase eine stark erhöhte Beta-Amplitude auf, die im Laufe der Durchgangsphasen abfiel, bis in der Behaltensphase ein geringeres Aktivitätsniveau als bei PASS erreicht wurde. PASS zeigte im Vergleich zu FREQ eine deutlich geringere Beta-Amplitude während der Baselinephase. Abgesehen von einem leichten Anstieg während der Vorbereitungsphase konnte für PASS ein konstantes Aktivitätsniveau in allen Durchgangsphasen verzeichnet werden.

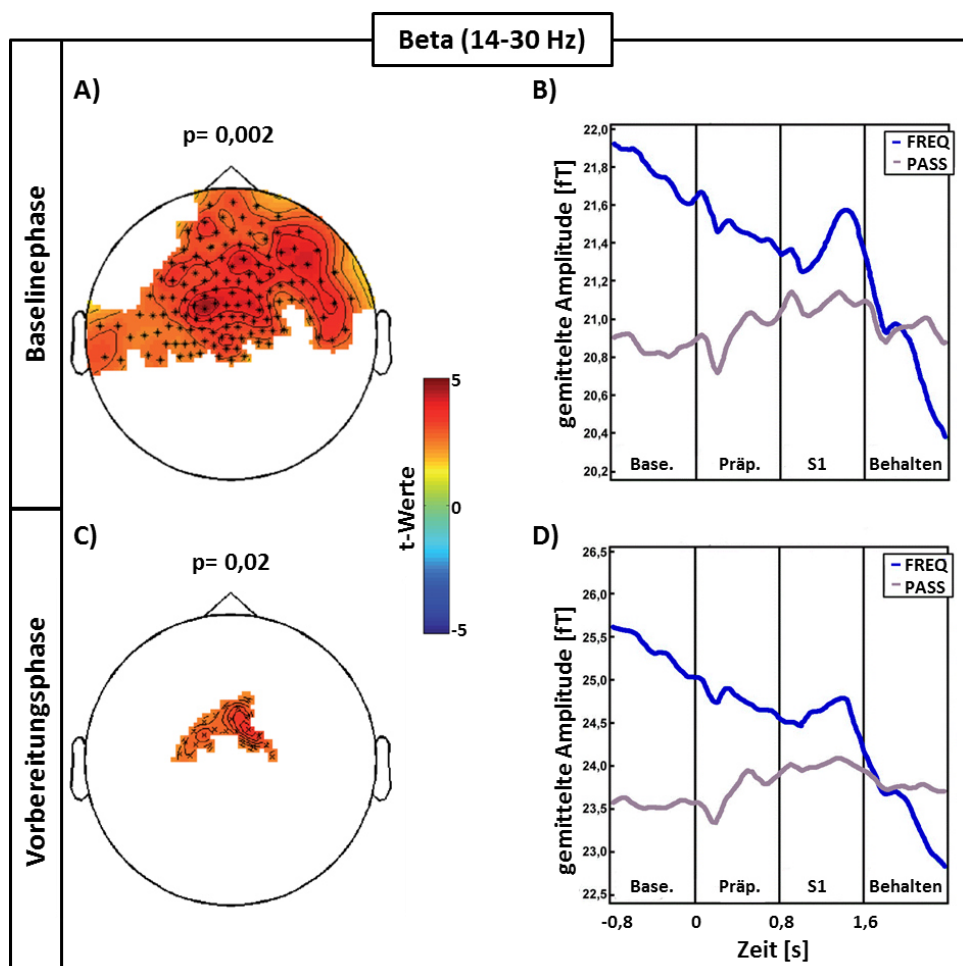


Abbildung 3.7: Signifikanter Unterschied im Betaband zwischen FREQ und PASS

Die topographischen Hirnkarten der Baseline- (A) und Vorbereitungsphase (C) zeigen die Verteilung der signifikant erhöhten Beta-Aktivität ($p=0,002$; $p=0,02$). Die dazugehörigen Amplituden-Zeitverläufe der signifikanten Clustersensoren sind in (B) und (D) abgebildet. Abkürzungen: Base.= Baseline; Präp.= präparatorische Phase; S1= Merkstimulus; Behalten= Behaltensphase.

Niedriges Gammaband

Das niedrige Gammaband bei 30-60 Hz zeigte im FREQ - PASS-Kontrast nur während der Baselinephase einen signifikanten Unterschied in fronto-temporalen Regionen (Abbildung 3.8 A). Der Zeitverlauf der signifikanten Sensoren zeigte für die FREQ wiederum eine gemittelte Amplitude, die mit einer erhöhten Aktivität begann und allmählich über die Durchgangsphasen abfiel, bis sie in der Behaltensphase unter das Aktivitätsniveau in der Kontrollbedingung sank. Die Kontrollbedingung zeigte hingegen ein annähernd gleichbleibendes Niveau über alle Durchgangsphasen.

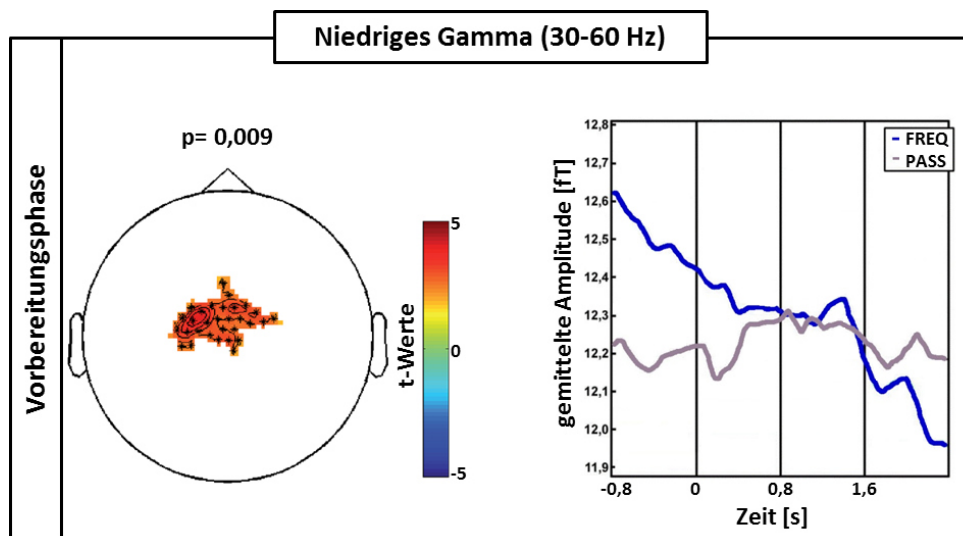


Abbildung 3.8: Signifikanter Unterschied im niedrigen Gammaband zwischen FREQ und PASS

A) zeigt die topographische Verteilung der Gamma-Aktivität (30-60 Hz) während der Vorbereitungsphase in Form von t-Werten ($p = 0,009$). In **B)** ist der Amplituden-Zeitverlauf der signifikanten Clustersensoren von Beginn der Baseline- bis zum Ende der Behaltensphase dargestellt. *Abkürzungen:* Base.= Baseline; Präp.= präparatorische Phase; S1= Merkstimulus; Behalten= Behaltensphase.

3.4.3 Zeit-Frequenz-Analysen auf der Quellenebene

Um die kortikalen Generatoren der oszillatorischen Signale zu bestimmen, wurde die Quellen-Power der einzelnen Bedingungen berechnet und paarweise kontrastiert. Um den direkten Vergleich mit den Sensor-Level-Ergebnissen zu ermöglichen, wurde ebenfalls der LAT – PASS- und FREQ - PASS-Kontrast auf der Quellenebene berechnet. Die Ergebnisse der Sensorebene wiesen in der Baseline- und in der Vorbereitungsphase ähnliche topographische Effekte auf, wobei in der Baselinephase die Effekte statistisch stärker waren. Die Quellenanalyse wurde deshalb auf die Baselinephase (-0.8-0 s) begrenzt und für das Alpha-, Beta-, sowie das niedrige und hohe Gammaband durchgeführt. Im hohen Gammaband (60-90 Hz) konnte allerdings kein signifikanter Unterschied in der Quellen-Power ermittelt werden.

Die Ergebnisse der Quellenanalyse sind in den Abbildungen folgendermaßen gegliedert: Linksseitig befindet sich die anatomische Betrachtung der oszillatorischen Quellenaktivitäten der LAT – PASS- und FREQ - PASS-Kontraste. Die Betrachtung der signifikanten Powerdifferenzen erfolgte dabei auf koronaler, sagittaler und transversaler Ebene. Dies ermöglicht eine präzise Lagebeschreibung der signifikanten Voxel. Die rot bzw. blau eingefärbten Voxelbereiche visualisieren eine signifikant erhöhte bzw. erniedrigte Quellen-Power des Bedingungs-Kontrasts. Auf der rechten Seite ist der Zeitverlauf der signifikanten Voxel dargestellt. Die Quellen-Power der drei verschiedenen Bedingungen (LAT, FREQ und PASS) ist von Beginn der Baseline- bis zum Ende der Behaltensphase abgebildet. Zur statistischen Testung wurde ein unkorrigierter t-Test angewendet. Für die statistisch starken Effekte im Betaband wurde ein unkorrigierter p-Wert von 0,01 zur Darstellung der Quellenergebnisse angewandt. Hierdurch wurden nur Effekte abgebildet, die unterhalb eines unkorrigierten p-Werts von 0,01 lagen. Die vergleichsweise schwächeren Effekte des Alpha- und Gamma-Bandes wurden unter Anwendung eines unkorrigierten p-Werts von 0,05 abgebildet. Zeigten beide Kontraste (LAT – PASS und FREQ - PASS) vergleichbare Quellenergebnisse, wurde lediglich der Zeitverlauf des Kontrasts mit der größeren Ausdehnung der signifikanten Regionen abgebildet.

Alpha-Aktivität auf der Quellenebene:

Die Quellen-Power der Alpha-Oszillationen konnte im FREQ - PASS-Kontrast im superioren Temporalkortex lokalisiert werden. FREQ wies dabei im Vergleich zu PASS eine signifikant verminderte Alpha-Power während der Baselinephase auf (Abbildung 3.9). Die Betrachtung des Zeitverlaufs zeigte in der präparatorischen Phase (Beginn der akustischen Stimulation) einen steilen Anstieg, der vermutlich als evozierte Aktivität der auditorischen Verarbeitungsprozesse gedeutet werden kann. Insgesamt ließ sich für die beiden aktiven Aufgaben (LAT und FREQ) ein ähnlicher Verlauf über alle Durchgangsphasen beobachten. Beide zeigten während der Baselinephase eine verminderte Aktivität verglichen mit PASS. Zu Beginn der präparatorischen Phase konnte ein kurzzeitiger starker Anstieg in allen drei Bedingungen verzeichnet werden, der vermutlich infolge des auditorischen Stimulationsbeginns auftrat. Ab dem Ende der präparatorischen Phase zeigte sich in den beiden aktiven Aufgaben ein deutlicher Anstieg der Alpha-Power, wohingegen PASS ein ähnliches Powniveau im Vergleich zur Baselinephase beibehielt. Auch wenn im LAT - PASS-Kontrast keine signifikanten Powerdifferenzen auf der Quellenebene gefunden werden konnten, deutete der Zeitverlauf auf einen zum FREQ-PASS-Kontrast vergleichbaren Effekt hin.

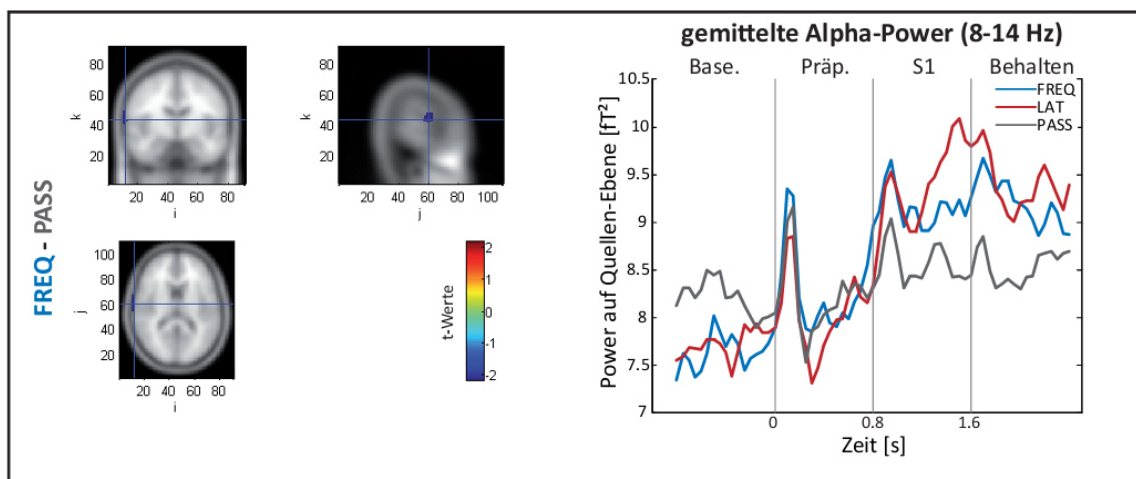


Abbildung 3.9: Quellenrekonstruktion der Alpha-Oszillationen – superiorer Temporalkortex

Links: Anatomische Betrachtung der oszillatorischen Quellenaktivität des FREQ-PASS-Kontrasts im Alpha-Band ($p < 0.05$). Rechts: Zeitverlauf der temporalen Quellen-Power für alle drei Bedingungen. *Abkürzungen: Base.= Baseline; Präp.= präparatorische Phase; S1= Merkstimulus; Behalten= Behaltensphase.*

Beta-Aktivität auf der Quellenebene:

Die Generatoren der Beta-Aktivität konnten in ausgedehnten sensomotorischen und frontalen Hirnregionen für den LAT – PASS- und FREQ - PASS-Kontrast ermittelt werden (Abbildung 3.10). Beide Kontraste zeigten eine signifikant erhöhte Quellen-Power ($p < 0.01$), die im Zeitverlauf innerhalb der Baselinephase ein Maximum aufwies und durch einen starken Abfall über die folgenden Durchgangsphasen gekennzeichnet war. PASS zeigte hingegen einen konstanten Verlauf, der ein deutlich geringeres Powerniveau aufwies.

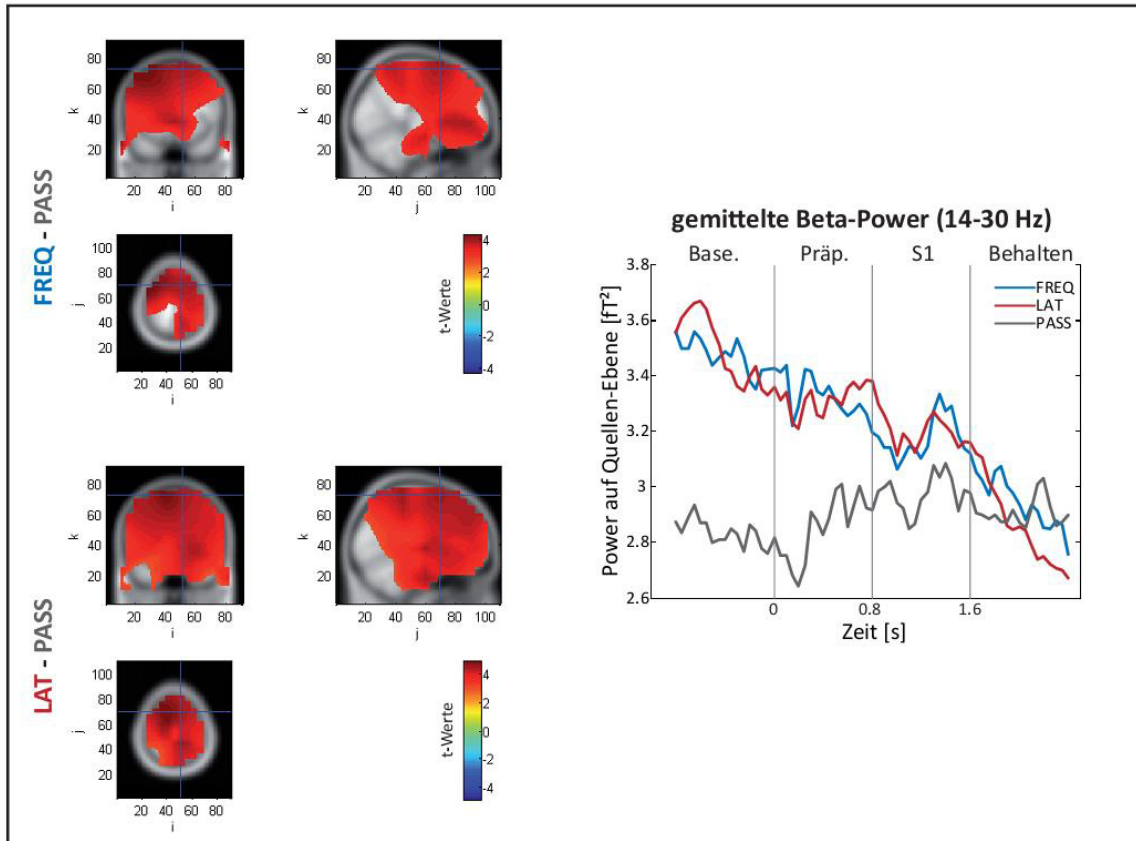


Abbildung 3.10: Quellenrekonstruktion der Beta-Oszillationen – sensomotorische & frontale Areale

Links: Anatomische Betrachtung der oszillatorischen Quellenaktivitäten des LAT-PASS und FREQ-PASS-Kontrasts im Betaband ($p < 0.01$). Rechts: Zeitverlauf der sensomotorischen und frontalen Quellen-Power für alle drei Bedingungen. Abkürzungen: Base.= Baseline; Präp.= präparatorische Phase; S1= Merkstimulus; Behalten= Behaltensphase.

Gamma-Aktivität auf der Quellenebene:

Die Quellen-Analyse der Gamma-Oszillationen (30-60 Hz) ergab für den FREQ - PASS-Kontrast eine und für den LAT - PASS-Kontrast drei unterschiedliche Quellenregionen. Die flächenmäßig größten Quellen befanden sich in den Regionen des Motorkortex. Sie zeigten in beiden Kontrasten eine signifikant erhöhte Power in den aktiven Bedingungen ($p < 0.05$). Der Zeitverlauf der signifikanten Voxel der motorischen Bereiche zeigte für LAT und FREQ ein ähnliches Powerniveau, das von der Baseline- bis zur Behaltensphase kontinuierlich abfiel (Abbildung 3.11). Der Abfall führte dazu, dass in der Behaltensphase die Quellen-Power beider Aufgaben unterhalb von PASS lag. PASS zeigte über alle Durchgangsphasen einen annähernd konstanten Verlauf der Quellen-Power.

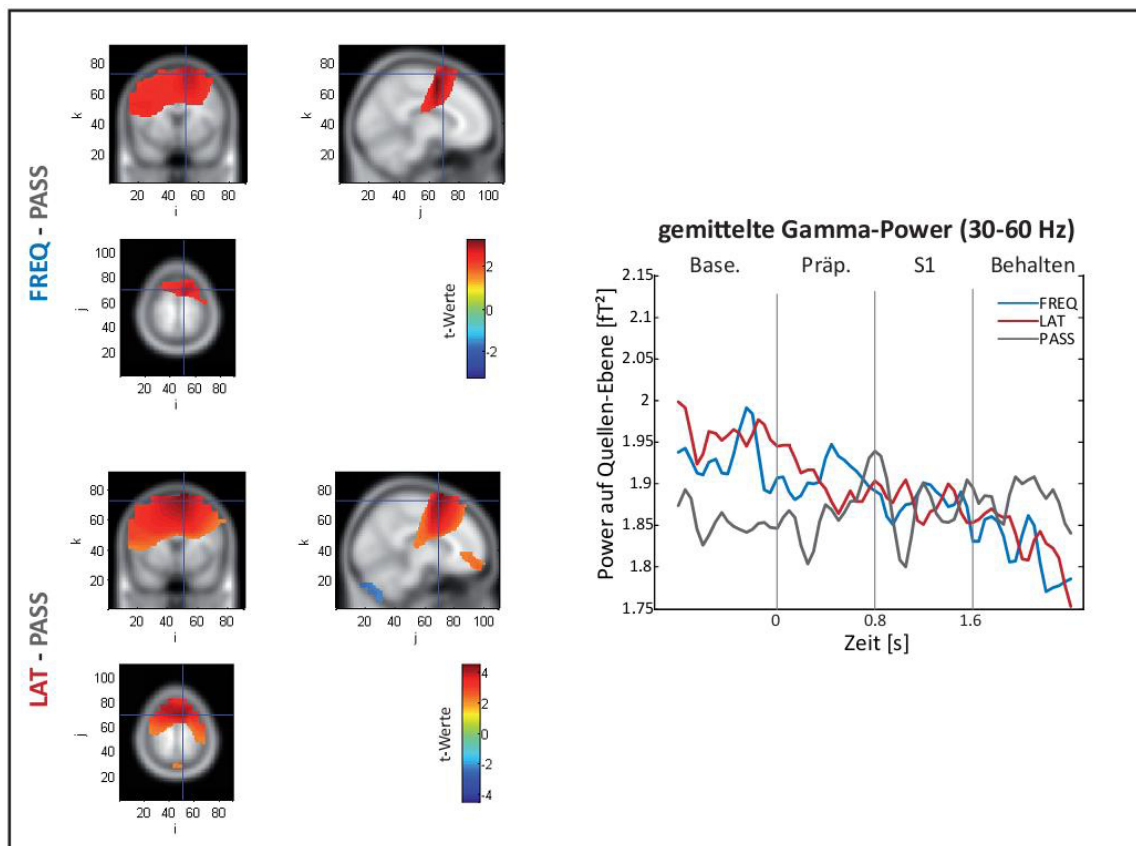


Abbildung 3.11: Quellenrekonstruktion der niedrigen Gamma-Oszillationen – Motorkortex

Links: Anatomische Betrachtung der oszillatorischen Quellenaktivitäten des LAT-PASS und FREQ-PASS-Kontrasts im Gamma-Band von 30-60 Hz ($p < 0.05$). Rechts: Zeitverlauf der motorischen Quellen-Power für alle drei Bedingungen. Abkürzungen: Base.= Baseline; Präp.= präparatorische Phase; S1= Merkstimulus; Behalten= Behaltensphase.

Der LAT - PASS-Kontrast offenbarte zwei weitere Quellen, wovon eine im rechten Frontalkortex durch eine signifikant erhöhte Gamma-Power gekennzeichnet war (Abbildung 3.12). Der dazugehörige Zeitverlauf der rechts frontalen Quellen-Power zeigte für LAT und FREQ einen leichten Abfall über die Durchgangsphasen, wohingegen PASS einen konstanten Verlauf aufwies.

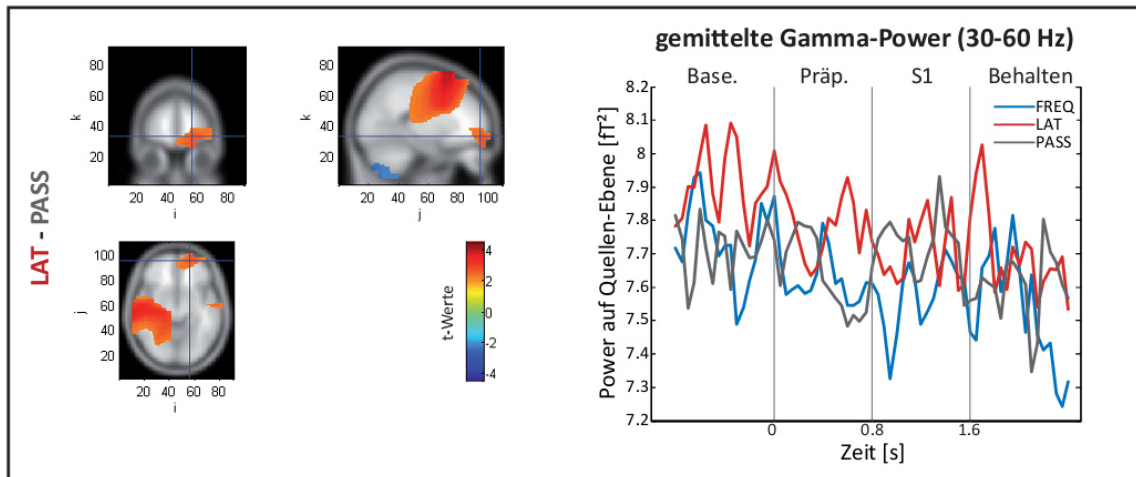


Abbildung 3.12: Quellenrekonstruktion der niedrigen Gamma-Oszillationen – Frontalkortex

Links: Anatomische Betrachtung der oszillatorischen Quellenaktivität des LAT-PASS-Kontrasts im Gamma-Band von 30-60 Hz ($p < 0.05$). Rechts: Zeitverlauf der rechts frontal erhöhten Quellen-Power für alle drei Bedingungen. Abkürzungen: Base.= Baseline; Präp.= präparatorische Phase; S1= Merkstimulus; Behalten= Behaltensphase.

Die dritte Quelle des LAT - PASS-Kontrast befand sich überraschenderweise im Cerebellum und zeichnete sich durch eine signifikant erniedrigte Gamma-Power aus (Abbildung 3.13). Mittels der drei anatomischen Schnittbilder ließ sich die cerebellär erniedrigte Quellen-Power als rechtslateralisierte fokale Aktivierung in den unteren Regionen des Kleinhirns lokalisieren. Im Zeitverlauf konnte über alle Durchgangsphasen ein konstant niedriges Powerniveau für LAT verzeichnet werden, welches deutlich unterhalb von PASS lag. FREQ zeigte einen ähnlichen Verlauf wie LAT, der jedoch im Vergleich zur PASS keinen signifikanten Unterschied aufwies.

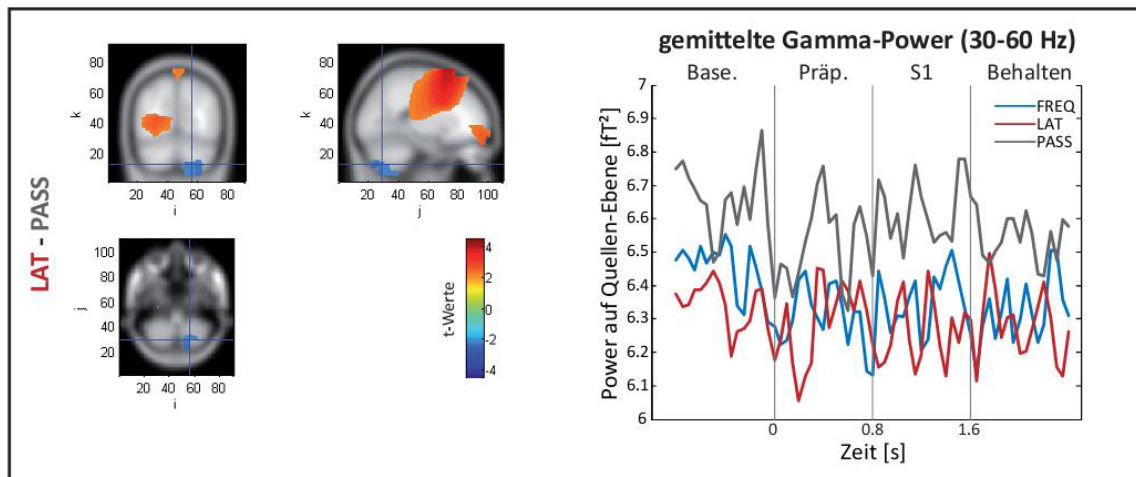


Abbildung 3.13: Quellenrekonstruktion der niedrigen Gamma-Oszillationen – Cerebellum

Links: Anatomische Betrachtung der oszillatorischen Quellenaktivität des LAT-PASS-Kontrasts im Gamma-Band von 30-60 Hz ($p < 0.05$). Rechts: Zeitverlauf der cerebellär erniedrigten Quellen-Power für alle drei Bedingungen. Abkürzungen: Base.= Baseline; Präp.= präparatorische Phase; S1= Merkstimulus; Behalten= Behaltensphase.

3.4.4 Korrelation der Antwortgenauigkeit mit der Beta-Amplitude

Die großflächigen Betaaktivierungen, die in sensomotorischen Regionen lokalisiert wurden, könnten einen Zusammenhang zu motorischen Prozessen aufweisen. Um dies zu überprüfen, wurde die Beta-Amplitude zum einen in der Antwortphase betrachtet (Abbildung 3.14) und zum anderen mit der Antwortgenauigkeit korreliert (Abbildung 3.15 und Abbildung 3.16). Als Ausgangspunkt für diese beiden Analysen dienten die zuvor ermittelten signifikanten Sensoren des FREQ - PASS- und LAT – PASS-Kontrasts im Betaband. Da die Sensorlevel-Ergebnisse im Betaband für beide Kontraste bezüglich der Clusterposition sowie der Clusterausdehnung nahezu identisch waren, wurden für die folgenden Analysen ausschließlich die signifikanten Sensoren des etwas großflächigeren FREQ - PASS -Clusters verwendet. Für diese Sensoren wurde zunächst über alle Probanden die gemittelte Beta-Amplitude für LAT, FREQ und PASS berechnet. Der Fokus der Analysen lag dabei ausschließlich auf den späteren Durchgangsphasen (S2-Stimulus, Antwortphase und Inter-Trial-Intervall), um die motorischen Aktivitäten der Antwortgabe zu analysieren.

Die Betrachtung des Zeitverlaufs der gemittelten Beta-Amplitude während LAT und FREQ zeigte bis zum Ende der S2-Darbietung einen Abfall, der jedoch von einem steilen Anstieg der Beta-Amplitude in der Antwortphase gefolgt war (Abbildung 3.14). Die schnelle Umkehr der Beta-Amplitude wird als „Beta-Rebound“ bezeichnet, der vermutlich infolge motorischer Aktivierungen auftritt. Der Beta-Rebound stieg bis zur Mitte des Inter-Trial-Intervalls an und fiel anschließend langsam ab. Während PASS konnte das Rebound-Phänomen nicht beobachtet werden. Vielmehr zeigte die Beta-Amplitude ein konstant niedriges Amplitudenniveau im Vergleich zu den aktiven Bedingungen.

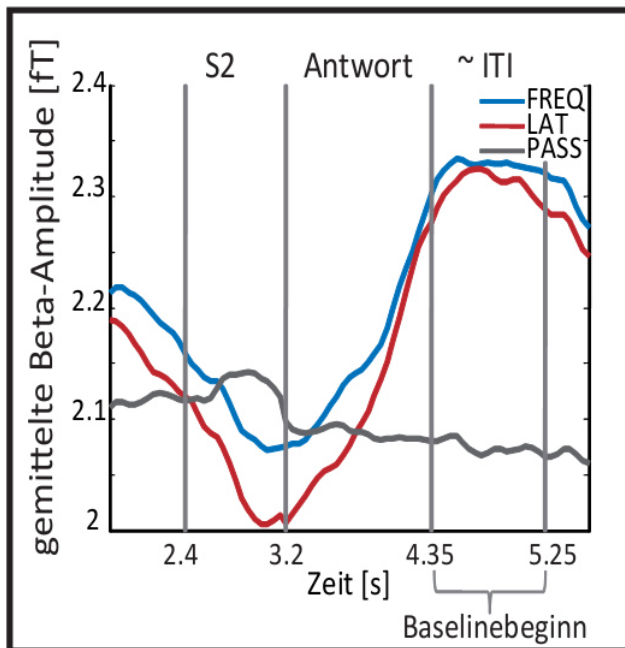


Abbildung 3.14: Beta-Rebound während der aktiven Bedingungen

Der Zeitverlauf der gemittelten Beta-Amplitude für alle drei Bedingungen vom Ende der Behaltensphase bis zum Beginn der Baseline des darauffolgenden Durchgangs. *Abkürzungen: S2= Teststimulus; ITI= Inter-Trial-Interval.*

Zur Analyse eines linearen Zusammenhangs zwischen dem ermittelten Rebound-Phänomen der aktiven Bedingungen und der Verhaltensleistung wurde eine Korrelationsanalyse berechnet. In LAT zeigte sich eine negative Korrelation ($r = -0,49$) der Beta-Amplitude mit der Antwortgenauigkeit ($p = 0,028$). Demzufolge war für LAT mit zunehmender Beta-Amplitude eine niedrigere Antwortgenauigkeit zu verzeichnen (Abbildung 3.15).

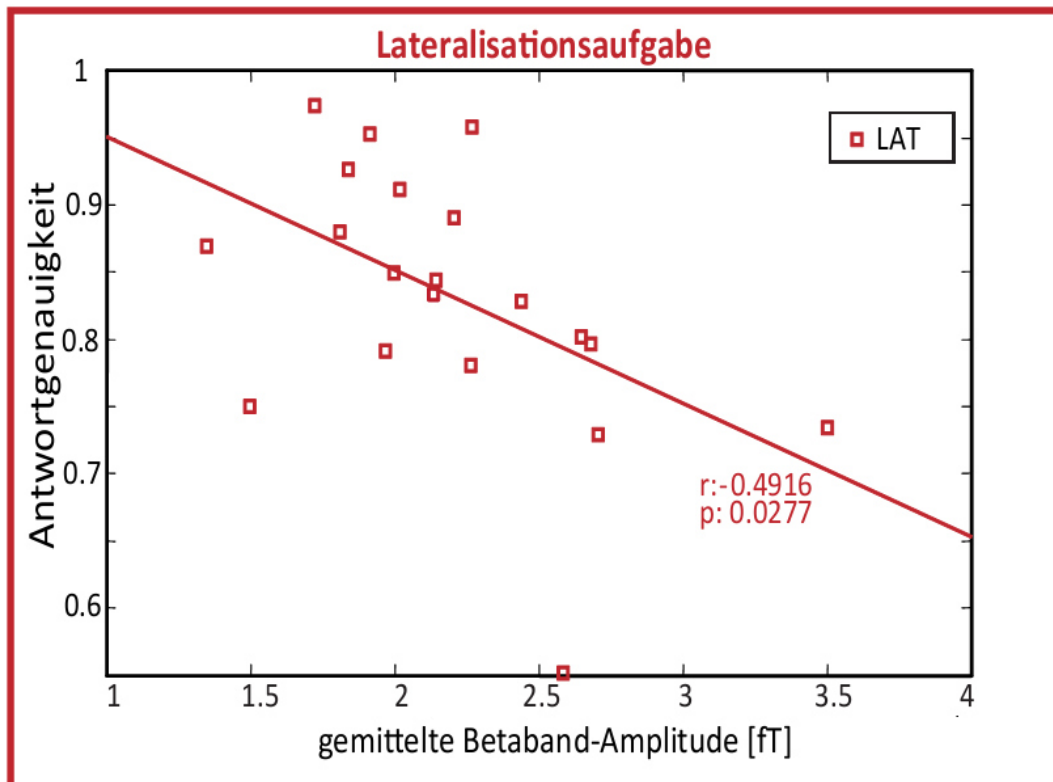


Abbildung 3.15: Korrelation der gemittelten Beta- Amplitude in LAT mit der Antwortgenauigkeit von LAT

Rote Linie: Die gemittelte Beta-Amplitude für LAT zeigt eine negative Korrelation mit der Antwortgenauigkeit in LAT ($p = 0,028$; $r = -0,49$).

In FREQ zeigte die Korrelation der gemittelten Beta-Amplitude mit der Antwortgenauigkeit hingegen kein Zusammenhang (Abbildung 3.16). Ein Korrelation mit der Stärke des Beta-Rebounds mit der Antwortgenauigkeit konnte somit nur für die räumliche, jedoch nicht für die spektrale KZG-Aufgabe gefunden werden.

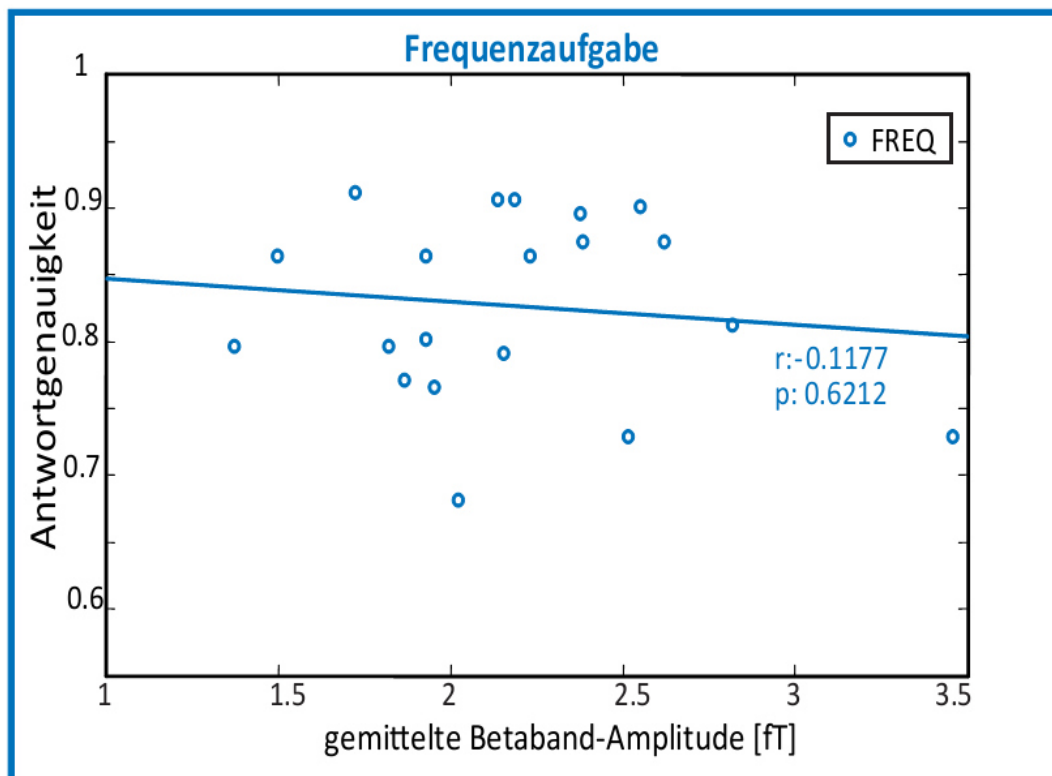


Abbildung 3.16: Korrelation der gemittelten Beta-Amplitude in FREQ mit der Antwortgenauigkeit von FREQ

Blaue Linie: Die gemittelte Beta-Amplitude für FREQ zeigt keinen Zusammenhang mit der Antwortgenauigkeit in FREQ ($p = 0,62$; $r = -0,12$).

Die signifikanten Sensoren des Alpha- und niedrigen sowie hohen Gamma-Clusters wurden ebenfalls mit der Antwortgenauigkeit in LAT und FREQ korreliert, zeigten jedoch keine Signifikanzen und sind daher nicht abgebildet.

3.5 Diskussion

Die erste Studie der vorliegenden Dissertation hatte zum Ziel, die antizipatorischen Aktivierungen im auditorischen KZG zu untersuchen. Hierzu wurden MEG-Messungen während unterschiedlichen Aufgabenblöcken (LAT, FREQ oder PASS) durchgeführt. Basierend auf der Annahme auditorischer „Was“- und „Wo“-Pfade sollte überprüft werden, ob sich die Vorbereitung auf die Gedächtnisverarbeitung spektraler und räumlicher Reizmerkmale den Verarbeitungspfaden zuordnen lässt. Um die aufgabenbezogene Voreinstellung bezüglich spektraler oder räumlicher Reizmerkmale zu ermöglichen, wurde zu Beginn jedes Aufgabenblocks ein verbaler Hinweisreiz gegeben, der die jeweilige Aufgabe ankündigte.

Im Fokus der Untersuchungen standen die räumliche Verteilung sowie der Frequenzbereich der oszillatorischen Aktivitäten und die Frage, ob diese im Vorfeld einer Aufgabenbearbeitung zwischen räumlichen und spektralen Reizmerkmalen zu unterscheiden sind. Hierfür wurden zwei unterschiedliche Zeitfenster analysiert, die beide vor der Präsentation des Merkstimulus lagen: die Baselinephase, in der keine auditorische Darbietung erfolgte, und die darauffolgende Vorbereitungsphase, in der das Hintergrundrauschen präsentiert wurde. Zur Ermittlung der Frequenzbereiche, die mit den antizipatorischen Prozessen im Zusammenhang stehen, wurden das Alpha-, Beta- sowie das niedrige und hohe Gamma-Band getrennt betrachtet.

Im direkten Vergleich von LAT und FREQ konnte kein signifikanter Aktivitätsunterschied in den untersuchten Frequenz- und Zeitbereichen ermittelt werden. Aufgabenbezogene antizipatorische Prozesse, die zwischen spektral- und räumlich-auditorischen Aufgaben unterscheiden, konnte demnach im LAT - FREQ-Kontrast nicht nachgewiesen werden. Im Vergleich von LAT bzw. FREQ mit PASS konnten jedoch signifikante Aktivitätsunterschiede ermittelt werden. Diese wurden sowohl auf der Sensor- als auch auf der Quellenebene gefunden. Im Betaband (14-30 Hz) zeigte sich ein signifikanter Unterschied für beide Kontraste (LAT – PASS- und FREQ – PASS) während der Baseline- und Vorbereitungsphase. Dieser wurde über ausgedehnten fronto-zentralen und temporalen Bereichen beobachtet. Der LAT – PASS- Kontrast zeigte eine verminderte Gamma-Aktivität (30-90 Hz) und zugleich eine erhöhte Alpha-Aktivität (8-14 Hz) an postero-okzipitalen Sensoren. Letztere war jedoch nur in der Baselinephase zu verzeichnen. Im Folgenden werden die Verhaltensdaten und die Ergebnisse der Sensor- und Quellen-Analyse getrennt diskutiert. Zuletzt wird ein Ausblick gegeben, in dem die Probleme der Studie kritisch beleuchtet werden.

3.5.1 Verhaltensdaten

Der statistische Vergleich der Verhaltensdaten auf Basis der korrekten Antworten zeigte zwischen LAT und FREQ keine signifikanten Unterschiede. Es konnte demzufolge davon ausgegangen werden, dass die Anforderungen bzw. der Schwierigkeitsgrad beider Aufgaben vergleichbar hoch war. Hierdurch wurde sichergestellt, dass die neuronalen

Aktivitätsdifferenzen der Bedingungskontraste nicht auf unterschiedlichen Schwierigkeitsniveaus basieren konnten. Folglich konnten die ermittelten neuronalen Aktivitätsunterschiede der untersuchten Bedingungskontraste (LAT – PASS und FREQ - PASS) den aufgabenspezifischen Anforderungen zugerechnet werden. Basierend auf diesem Erkenntnis werden im Folgenden die Ergebnisse auf der Sensor- und Quellenebene diskutiert.

3.5.2 Aktivitäten auf Sensorebene

Insgesamt wies der LAT - PASS- Kontrast auf der Sensorebene im Alpha-, Beta- sowie im hohen und niedrigen Gammaband signifikante Unterschiede auf. Im Gegensatz dazu konnte im FREQ - PASS-Kontrast nur im Beta- und niedrigen Gammaband ein signifikanter Unterschied beobachtet werden. Verglich man die untersuchten Frequenzbänder hinsichtlich der topographischen Ausdehnung, zeigte das Betaband den großflächigsten Effekt. Die Betrachtung der topographischen Verteilung der Beta-Aktivität sowie der Zeitverlauf der gemittelten Beta-Amplitude (für die signifikanten Sensoren), zeigten deutliche Parallelen zwischen dem LAT – PASS- und dem FREQ - PASS-Kontrast. Beide aktiven Bedingungen zeigten eine signifikant erhöhte Beta-Aktivität über fronto-zentralen Regionen. Ebenso zeigte sich in beiden Kontrasten ein nahezu identischer Zeitverlauf der gemittelten Beta-Amplitude. Aufgrund der vergleichbaren Ergebnisse des LAT – PASS- und FREQ - PASS-Kontrasts schien die Beta-Aktivität zur Vermittlung aufgabenbezogener Unterschiede von LAT und FREQ eher unwahrscheinlich. Vielmehr könnte die erhöhte Beta-Aktivität mit der Steuerung der allgemeinen Aufmerksamkeit in Verbindung stehen. Ein Zusammenhang zwischen erhöhten Beta-Aktivitäten und Aufmerksamkeitsprozessen konnte bereits in zahlreichen Tierstudien beobachtet werden (Bekisz & Wróbel, 2003; Wróbel, Bekisz, Kublik, & Waleszczyk, 1994; Wróbel, 2000). Gegen diese Interpretation spricht jedoch der Zeitverlauf der Beta-Amplitude, der in beiden Aufgaben einen kontinuierlichen Abfall über die Durchgangsphasen aufwies. Ein Aufmerksamkeitseffekt wäre jedoch auch in den späteren Durchgangsphasen zu vermuten gewesen, da in diesen Phasen das Behalten des Merkreizes sowie der Abgleich des Testreizes gefordert wurde. Der Abfall und Anstieg der Beta-Amplitude von LAT und FREQ spiegelt vermutlich eher einen motorischen Prozess wider, weil lediglich in diesen beiden aktiven Aufgaben, jedoch nicht in PASS, eine motorische Antwort (Anheben der Zeigefinger) gefordert war. Diese Vermutung wird gestützt durch motorische Humanstudien, die gezeigt haben, dass die Beta-Aktivität im Motorkortex in Vorbereitung von motorischen Bewegungsabläufen abnimmt und infolge einer Bewegung wieder ansteigt (Kaiser, Birbaumer, & Lutzenberger, 2001; Neuper & Pfurtscheller, 2001; Salmelin, Hämäläinen, Kajola, & Hari, 1995). Eine präzise Untersuchung des zeitlichen Zusammenhangs zwischen motorischen Vorbereitungsprozessen und dem Zeitverlauf der ereigniskorrelierten Desynchronisation im Betaband wurde von Kaiser et al. (2001) mittels MEG durchgeführt. Hierbei zeigte die Analyse der motorischen Antwortselektion, dass eine enge Beziehung zwischen dem zeitlichen Auftreten der Beta-Desynchronisation und der Art der Aufgabe bzw. der Dauer der kognitiven Prozesse besteht. Die Beobachtung einer schnellen motorisch beeinflussten Zunahme der Beta-Aktivität, der

zuvor eine Abnahme vorangegangen war, wurde in diesem Kontext auch als Rebound-Phänomen bezeichnet, das nicht nur in Human- (Hari et al., 1998; Salenius, Schnitzler, Salmelin, Jousmäki, & Hari, 1997), sondern ebenso in Tierstudien (Sanes & Donoghue, 1993; Zhang, Chen, Bressler, & Ding, 2008) berichtet wurde.

In der vorliegenden Studie war ebenfalls infolge der motorischen Antwort ein steiler Anstieg der Beta-Amplitude zu verzeichnen, der als Rebound-Phänomen gedeutet werden kann. Aufgrund des kurzen Inter-Trial-Intervalls hielt die erhöhte Beta-Aktivität vermutlich bis in den darauffolgenden Durchgang an. Dies könnte erklären, weshalb in der Baselinephase die höchste Aktivität zu verzeichnen war, die über die nachfolgenden Durchgangsphasen kontinuierlich abfiel, bis kurz vor der motorischen Antwort das Minimum erreicht wurde. Dieser Effekt war in der Kontrollbedingung, die keine Antwortgabe erforderte, nicht zu beobachten. Beide Beobachtungen, das Rebound-Phänomen während der aktiven Bedingungen, als auch das Ausbleiben dieses Effekts während der passiven Kontrollbedingung, unterstützten die motorische Interpretation der beobachteten Beta-Synchronisationen.

Eine weitere zentrale Aktivierung konnte im LAT – PASS- und FREQ - PASS-Kontrast während der Baselinephase im Frequenzbereich von 30-60 Hz gefunden werden (Abbildung 3.5 und Abbildung 3.8). Aufgrund der vergleichbaren topographischen Lage lässt sich vermuten, dass der Effekt der hochsignifikanten Beta-Aktivierungen bis in das niedrige Gammaband (30-60 Hz) reichte. Hierfür spricht auch, dass die erhöhte Gamma-Aktivität nur in der Baselinephase zu sehen war, in der auch die Beta-Aktivität den stärksten Effekt aufwies. Ebenso berichteten Sanes & Donoghue (1993) das Auftreten motorischer Aktivitäten im Zusammenhang mit Frequenzbereichen oberhalb des Betabandes (15-50 Hz). Dieser vom Beta- bis ins Gammaband reichende Frequenzbereich zeigte im lokalen Feldpotential des motorischen Kortex beim Affen eine erhöhte Aktivität während einer hinweisreiz-bezogenen Vorbereitungsphase, die kurz vor der Ausführung einer Handbewegung stark vermindert wurde. Die zentral gelegenen Aktivierungen des niedrigen Gammabandes könnten somit auch motorischen Verarbeitungsprozessen zugerechnet werden. Hierzu passt auch die Beobachtung, dass im Gegensatz zum niedrigen Gammaband keine zentrale Aktivierung im hohen Gammaband (60-90 Hz) nachgewiesen werden konnte.

Zusätzlich offenbarte das niedrige Gammaband (30-60 Hz) in links postero-okzipitalen Regionen eine verminderte Aktivierung im LAT - PASS-Kontrast. Dieser Befund zeigte sich allerdings nur im Vorfeld räumlicher Verarbeitungsprozesse und könnte somit eine aufgabenspezifische antizipatorische Aktivität darstellen. Die verringerte GBA zeigte sich nicht nur im niedrigen sondern auch im hohen Gammaband (60-90 Hz) in links postero-okzipitalen Bereichen. Die LAT zeigte somit in einem breiten Frequenzbereich von 30-90 Hz eine signifikant erniedrigte Gamma-Aktivität. Analog zur verminderten GBA zeigte sich eine erhöhte Alpha-Aktivität in vergleichbaren Regionen, die nur im LAT - PASS-Kontrast der Vorbereitungsphase sichtbar wurde. Die linkslateralisierte Lokalisation der Alpha- und Gamma-Aktivität könnte mit der rechtslateralisierten Stimulusdarbietung im Zusammenhang stehen. Eingehende Informationen werden zum Großteil in der zum Stimuluseingang

kontralateralen Hemisphäre verarbeitet (siehe Kapitel: 2.1.2: Die Hörbahn- Zentralnervöse Verarbeitung). Kontralaterale Verschaltungen liegen nicht nur im auditorischen, sondern auch im visuellen System vor. Die verminderte Gamma- und erhöhte Alpha-Aktivität in links posterio-okzipitalen Sensorregionen könnte auf eine kontralaterale Inhibition nicht benötigter visueller Areale während der räumlichen Aufgabebearbeitung hindeuten. Räumliche Verarbeitungsprozesse der auditorischen und visuellen Modalität stehen in engem Zusammenhang. Deshalb scheint es bei einer rein auditorisch-räumlichen Aufgabe sinnvoll, die visuell-räumlichen Verarbeitungsprozesse zu inhibieren. Inhibitorische Kontrollprozesse des Alpha-Bandes zur Unterdrückung aufgabenirrelevanter Informationen wurden bereits von zahlreichen Studien berichtet (Bonfond & Jensen, 2012; Kaiser, Heidegger, Wibral, Altmann, & Lutzenberger, 2007; Klimesch, Sauseng, & Hanslmayr, 2007; Pfurtscheller, Stancák, & Neuper, 1996). Die Unterdrückung ablenkender Informationen im KZG wurde mittels MEG unter Anwendung eines modifizierten Sternberg-Paradigmas untersucht (Bonfond & Jensen, 2012). Die Probanden hatten die Aufgabe sich vier Konsonanten zu merken und diese mit einem Teststimulus zu vergleichen. In der Behaltensphase wurden Symbole als schwache, oder Buchstaben als starke Distraktoren präsentiert. Die blockweise Darbietung ermöglichte es, den Grad der Ablenkung sowie die zeitliche Darbietung der Distraktoren zu antizipieren. Die Alpha-Oszillationen zeigten in Antizipation des Distraktors eine starke Phasen-Bindung und eine Erhöhung der Power. Stärkere Alpha-Aktivitäten wurde in Antizipation stärkerer Distraktoren beobachtet, wobei sich zusätzlich eine signifikant höhere Alpha-Power bei schnellen im Vergleich zu langsamen Reaktionszeiten zeigte. Des Weiteren untersuchten Thut und Kollegen (2006) das neurophysiologische Korrelat der visuell-räumlichen Aufmerksamkeitsverschiebungen über posterioren Hirnregionen im EEG. Die Verarbeitung bevorstehender lateralisierte visueller Stimuli zeigte Alpha-Modulationen in linken und rechten posterio-okzipitalen Bereichen. Dabei zeigte sich die maximale Abnahme der Alpha-Aktivität kontralateral zur beachteten Position. Dies bestätigt die Hypothese, dass die Effekte im Alpha- sowie im Gamma-Band in der linken Hemisphäre bzw. kontralateral zu der bevorstehenden rechtslateralisierten Stimulusdarbietung auftreten. Insgesamt lässt dies den Schluss zu, dass die signifikant erhöhte Alpha-Aktivität in der Vorbereitungsphase des LAT - PASS-Kontrasts eine antizipatorische Inhibition visuell-räumlicher Prozesse bewirkte. Dies diente vermutlich der Unterbindung interferierender Prozesse bei der räumlich-auditorischen Aufgabebearbeitung.

Die Beobachtung der parallel ablaufenden Effekte in der Vorbereitungsphase bezogen auf das Alpha- und Gammaband, könnte auch infolge einer Frequenzkopplung zwischen hoch- und niederfrequenten Oszillationen zustande gekommen sein. Frequenzkopplungen, die auf einer Phasenbindung der Gamma- (30-70 Hz) und Alpha-Oszillationen (8-13 Hz) beruhen, konnten bereits mittels MEG nachgewiesen werden (Osipova, Hermes, & Jensen, 2008). Hierbei wurde die Gehirnaktivität von Probanden während der Ruhephase (mit geschlossenen Augen) aufgezeichnet. Die Topographie der Frequenzkopplung sowie der alleinigen Alpha-Power zeigte sich in beiden Fällen über okzipitalen Regionen. Die Gamma-Aktivitäten konnten hierbei jedoch nicht im Powerspektrum sondern lediglich im Zusammenhang mit der Alpha-Phase sichtbar gemacht werden. Eine Erklärung für dieses

Phänomen bezog sich auf die generelle Beobachtung, dass die Alpha-Oszillationen im visuellen System meist bei inhibitorischen Prozessen auftreten. In spezifischen Alpha-Phasen (den Wellentälern) wurden Salven der Gamma-Aktivität beobachtet, die ein erregbares Zeitfenster darstellten. Insgesamt spiegelt dies den Zusammenhang der Alpha und Gamma-Aktivität auf Basis einer Phasenbindung wieder, die in okzipitalen Regionen zu verzeichnen war. Signifikante Korrelationen des Alpha- und Gammabandes wurden auch zwischen Komponenten der Alpha-Oszillationen und der evozierten Gamma-Aktivität bei gesunden Probanden nachgewiesen, wohingegen schizophrene Patienten diesen Zusammenhang nicht aufwiesen (White et al., 2010). Die Schlussfolgerung daraus war, dass schwache oder fehlende Alpha-Gamma-Interaktionen zu einer Beeinträchtigung der sensorischen Informationsverarbeitung im Gehirn führen könnten. Gleichwohl diese Studien Phasenbindungen oder Korrelationen zwischen Komponenten und evozierten Aktivitäten beschrieben, wurde trotzdem deutlich, dass diese beiden Frequenzbänder in Kombination eine wichtige Rolle zu spielen scheinen. In unserem Fall konnten beide Frequenzbänder während der Vorbereitungsphase über links postero-okzipitalen Hirnregionen verzeichnet werden, die vermutlich beide eine Inhibition räumlich-visueller Areale bewirkten. In diesem Zusammenhang wäre es interessant, eine Korrelation zwischen beiden Frequenzbändern zu berechnen, um eventuelle Interaktionen aufdecken zu können.

Die im Folgenden erläuterten Quellen-Ergebnisse legen jedoch nahe, dass topographische Zuordnungen auf der zweidimensionalen Sensorebene nur begrenzt möglich und mit Vorsicht zu betrachten sind. Besonders bei Messsensoren, die am Rand der MEG-Haube liegen, kann es schwierig sein, eine genaue Zuordnung zu den darunterliegenden Hirnstrukturen zu treffen. Aufgrund dessen wurden Quellen-Analysen durchgeführt, die zur Ermittlung der zugrundeliegenden Generatoren der Sensor-Level-Aktivitäten dienten. Dies sollte eine genauere Zuordnung zu den beteiligten Hirnstrukturen ermöglichen.

3.5.3 Korrelation der Antwortgenauigkeit mit der Beta-Amplitude

Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse des Beta-Rebounds in LAT und FREQ mit der Antwortgenauigkeit in den jeweiligen Aufgaben zeigte einzig für LAT einen signifikanten Zusammenhang. Hier fanden wir eine negative Korrelation der gemittelten Beta-Amplitude für LAT mit der Antwortgenauigkeit. Dies bedeutet, dass mit zunehmendem Beta-Rebound eine verminderte Antwortgenauigkeit verzeichnet wurde. Eventuell könnte dies auf eine Interferenz im dorsalen „Wo-Pfad“ hinweisen. Diese Vermutung beruht darauf, dass LAT bzw. die räumliche Verarbeitung akustischer Stimuli im dorsalen „Wo“-Pfad beobachtet wurde, wobei der motorische Cluster ebenfalls in diese Regionen reichte. Möglicherweise führte die simultane Nutzung der dorsalen Areale zu einer Interferenz, die zu einer Verknappung der neuronalen Ressourcen führte. Somit wäre die verminderte Antwortgenauigkeit mit steigendem Beta-Rebound möglicherweise zu erklären. Weiterhin deutet dies an, dass der dorsale Pfad der räumlich-auditorischen Verarbeitung eventuell nicht nur für die Ortsverarbeitung („Wo“), sondern eventuell auch bei motorischen Prozessen eine Rolle spielen könnte. Diese Hypothese wird gestützt durch die Annahme von Belin und Zatorre

(2000), die die Annahme einer ausschließlichen Spezialisierung des auditorisch-dorsalen Kortex für die räumliche Verarbeitung ablehnten. Sie betonten vielmehr, dass der dorsale „Wo“-Pfad auch als „Wie“-Pfad (*engl. „how“-stream*) angesehen werden sollte, der zusätzlich die Positionsänderungen der akustischen Energie im Frequenzraum als spektrale Bewegung (*engl. spectral motion*) interpretiert und somit für die Frage nach dem „Wie“ oder „Wo-im-Frequenzraum“ zuständig ist. Demzufolge wäre es denkbar, dass nicht nur die spektrale Bewegung, sondern auch die motorische Bewegungsausführung und der damit verbundene Beta-Rebound in ähnlichen Regionen verarbeitet wurden. Infolgedessen könnte es im dorsalen Pfad während der räumlich-auditorischen Verarbeitung zu einer neuronalen Interferenz mit den motorischen Verarbeitungsregionen gekommen sein.

3.5.4 Aktivitäten in der Quellenebene

Die Ergebnisse auf der Quellenebene des LAT – PASS- und FREQ – PASS-Kontrasts bestätigten die Beobachtungen der Sensor-Level-Ergebnisse bezüglich des Betabandes. Passend zur großflächigen zentro-frontalen Oberflächenaktivitäten konnte auch auf der Quellenebene eine erhöhte Beta-Power in ausgedehnten zentralen Bereichen während der Baselinephase lokalisiert werden. Ebenso war der Zeitverlauf der Beta-Quellenpower (der signifikanten Voxel) vergleichbar mit den Zeitverläufen der gemittelten Beta-Amplitude der signifikanten Clustersensoren. Dementsprechend zeigte sich auch auf der Quellenebene eine hohe Aktivität für LAT und FREQ während der Baselinephase, die durch einen kontinuierlichen Abfall über die nachfolgenden Durchgangsphasen gekennzeichnet war. Die Quellen-Power der Kontrollbedingung wies analog zu den Sensor-Level-Ergebnissen ein einheitliches Niveau der Quellenpower über alle Durchgangsphasen auf. Die Vermutung, dass sich die signifikant erhöhten Aktivierungen des Betabandes bis in das niedrige Gammaband ziehen, konnte auch auf der Quellenebene für beide Bedingungskontraste bestätigt werden. Die zentral lokalisierte signifikante Quellen-Power des niedrigen Gammabandes ließ sich aufgrund der fokalen Ausprägung deutlich dem Motorkortex zuordnen. Zusätzlich konnte für die zentrale Gamma-Power ein fast identischer Zeitverlauf zur Beta-Power nachgewiesen werden. Die im Kapitel 0 diskutierten Argumente für eine Interpretation dieser Effekte im Sinne einer antizipatorischen motorischen Vorbereitung werden durch die Quellen-Ergebnisse des Beta- und niedrigen Gammabandes nachdrücklich gestärkt. Vor allem die Zeitverläufe der zentral lokalisierten Quellen-Power (in Regionen des Motorkortex) beider Aufgaben (LAT und FREQ), bekräftigen die Hypothese eines Rebound-Phänomens infolge der motorischen Antwort.

Passend zu den Sensor-Level-Ergebnissen konnte auch auf der Quellenebene im LAT – PASS-Kontrast des niedrigen Gammabands ein zusätzlicher Effekt in Form einer verminderten GBA lokalisiert werden. Die signifikant verringerte Quellenpower zeigte sich auf der Quellenebene allerdings nur im Frequenzbereich von 30-60 Hz und konnte im hohen Gammaband von 60-90 Hz nicht nachgewiesen werden. Überraschenderweise offenbarte sich die verringerte Quellen-Power bei 30-60 Hz nicht wie erwartet im postero-okzipitalen Kortex, sondern im rechten Cerebellum. Dieser Befund spricht gegen eine Interpretation im Sinne einer visuell-räumlichen Inhibition okzipitaler Hirnregionen, die infolge der verminderten GBA an okzipitalen Sensoren entwickelt wurde. Ebenso wenig konnte ein

Pendant der erhöhten Alpha-Aktivität in okzipitalen Sensorregionen auf der Quellenebene nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu zeigte sich auf der Quellenebene lediglich im $\text{FREQ} - \text{PASS}$ -Kontrast eine erniedrigte Alpha-Power, die jedoch im superioren Temporalkortex lokalisiert wurde. Der Zeitverlauf der Alpha-Power war während der präparatorischen Phase durch einen steilen Anstieg gekennzeichnet, der als evozierte Antwort infolge des akustischen Stimulationsbeginns gedeutet werden könnte. Generell konnten im Zeitverlauf beider aktiver Aufgaben ähnliche Effekte in verzeichnet werden. Während der Baselinephase zeigte sich im Vergleich zur Kontrollbedingung eine verminderte Quellen-Power, die nach dem steilen Anstieg in der präparatorischen Phase eine erhöhte Quellen-Power aufwies. Die Umkehr der Quellen-Power zu Beginn der S1-Präsentation könnte mit auditorischen Gedächtnisprozessen im Zusammenhang stehen. Hierfür spricht, dass sich nur in den aktiven Aufgaben ein deutlicher Anstieg der Alpha-Power zeigte, der zur Memorierung des S1 dienen könnte.

Die während der Baselinephase verzeichnete Aktivitätsverminderung der GBA (30-60 Hz) im rechten Cerebellum ließ sich zunächst nur schwer interpretieren, da keine motorischen Bewegungsabläufe wie z.B. eine Antwort durch Anheben der Zeigefinger zu diesem Zeitpunkt gefordert waren. Zusätzlich wurde die verminderte Gamma-Power des Cerebellums einzig im $\text{LAT} - \text{PASS}$ - und nicht im $\text{FREQ} - \text{PASS}$ -Kontrast beobachtet, wodurch eine generelle motorische Voraktivierung des Kleinhirnes ausgeschlossen werden konnte. Die traditionelle Sicht, dass das Cerebellum einzig zur Modifikation und Synchronisation motorischer Bewegungsabläufe dient, gilt jedoch ohnehin als überholt. Diverse Studien postulierten hingegen eine cerebelläre Beteiligung bei nicht-motorischen sensorischen sowie kognitiven Funktionen (Gao et al., 1996; Hayter, Langdon, & Ramnani, 2007; Ivry & Keele, 1989; Kirschen et al., 2008; Kirschen, Chen, Schraedley-Desmond, & Desmond, 2005; Salmi et al., 2010; Tesche & Karhu, 2000). MEG-Messungen der elektrischen Stimulation der Finger und des *Nervus medianus*, zeigten z.B. erhöhte stimulus-gebundene oszillatorische Antworten im Kleinhirn bei 6-12 und 25-35 Hz. Setzte die wiederholte elektrische Stimulation zufällig aus, zeigte sich dennoch eine erhöhte oszillatorische Aktivität im Kleinhirn, die vor der erwarteten Stimulation zu beobachten war. Dies offenbarte, dass sensorischer Input im Kleinhirn zeitlich präzise antizipiert wurde, ohne dass es zu einer motorischen Ausführung kommen musste (Tesche & Karhu, 2000). Überdies konnte bei Patienten mit neuronalen Schäden im Kleinhirn eine Beeinträchtigungen in der zeitlichen Wahrnehmung von einfachen Rhythmen sowie beim Abgleich der Dauer von zwei aufeinanderfolgenden Zeitintervallen beobachtet werden. Die Wahrnehmung der Lautstärke blieb hingegen unbeeinflusst (Ivry & Keele, 1989). Hieraus schloss man, dass Verarbeitungsmechanismen im Kleinhirn nicht nur bei motorischen Prozessen, sondern auch bei der Antizipation somatosensorischer Ereignisse eine wichtige Rolle spielen. Diese cerebellären antizipatorischen Aktivitäten sind dabei durch eine hohe zeitlichen Präzision gekennzeichnet (Ivry & Keele, 1989; Tesche & Karhu, 2000). Des Weiteren wurden Aktivitäten im Kleinhirn während diversen kognitiven Prozessen wie z.B. der Wahrnehmung und Diskriminierung (Gao et al., 1996) und den Speicherprozessen im auditorischen KZG beobachtet (Hayter et al., 2007; Kirschen et al., 2008, 2005; Salmi et al., 2010). Die Interpretation einer Aktivitätsverminderung der GBA (30-60 Hz) im Cerebellum bleibt

trotzdem wage, doch es könnte sich dabei um eine gezielte Unterdrückung nicht benötigter Netzwerke handeln, die mit der LAT interferieren könnten.

Zusätzlich wurde eine dritte Quelle im niedrigen Gammaband lokalisiert, die eine erhöhte Quellen-Power in rechts-frontalen Hirnregionen aufwies. Frontal erhöhte Gamma-Power könnte im Zusammenhang mit exekutiven Funktionen stehen. Baddeley (2000) postulierte im Zusammenhang mit einer Einteilung des KZG, dass die zentrale Exekutive überwiegend in präfrontalen Regionen zu vermuten sei. Zusätzlich konnte bei auditorischen Gedächtnisprozessen eine Kohärenz zwischen präfrontalen Regionen und den auditorischen Pfaden im Gammaband beobachtet werden. Diese Befunde wurden als ein Zusammenspiel von frontalen exekutiven Regionen und den Orten der auditorischen Gedächtnis-Repräsentationen interpretiert (Kaiser et al., 2003; Lutzenberger et al., 2002). Ebenso zeigten Martinkauppi und Kollegen (2000) das posterior-parietale und präfrontale Kortextbereiche an der Memorierung von auditorischen Geräuschpositionen beteiligt waren. Bledowski und Kollegen (2010) ordneten die zentrale Exekutive ebenfalls den präfrontalen Regionen zu und beschrieben diese im Zusammenhang mit dem Umschalten zwischen unterschiedlichen Aufgaben (*engl. task switching*) oder der Aktivierung von aufgabenbezogenen Netzwerken (*engl. task set activation*) im Arbeitsgedächtnis.

Insgesamt widersprach die Lokalisation der verminderten Quellen-Power des Alpha- und niedrigen Gammabandes den zuvor berichteten Ergebnissen auf Sensorebene. Die Hypothese, dass die okzipitalen Sensoraktivitäten des Alpha- und Gammabandes im Zusammenhang mit einer visuell-räumlichen Inhibition stehen könnten, wurde durch die Quellenanalyse nicht bestätigt. Zudem wurde auf der Quellenebene eine erhöhte Gamma-Power in rechts-frontalen Hirnregionen nachgewiesen, die jedoch auf dem Sensor-Level nicht in Form eines Clusters zu beobachten war.

Diese Inkonsistenz zwischen den Ergebnissen auf Sensor- und Quellenebene könnte auf einer ungenauen Schätzung der Generatoren beruhen. Die Lokalisation von Quellen mittels „beamforming“-Analysen wird aufgrund der infiniten Anzahl an Lösungsmöglichkeiten immer noch als kritisch angesehen. Es darf nicht vergessen werden, dass das zweidimensional gemessene Oberflächensignal des MEGs aufgrund des inversen Problems keine eindeutige Berechnung der Quellenaktivität ermöglicht. Theoretisch kann das gemessene Oberflächensignal durch beliebig viele unterschiedliche Quellenkonfigurationen generiert werden. Nicht nur die Quellenanzahl, sondern auch die Stärke, die Orientierung sowie die Lokalisation können dabei variieren. Die Quellen müssen demnach geschätzt werden, indem versucht wird, die bestmögliche Quellenkonfiguration zu modellieren (siehe Kapitel 2.2.3: Quellenrekonstruktion – inverses Problem). MEG-Studien haben gezeigt, dass hohe Störgeräusch-Niveaus oder eine geringe Datenmenge zu einer schlechten Schätzung der Kovarianz-Matrix führen, die das Signal-zu-Rausch Verhältnis des Quellen-Ergebnisse herabsetzt (Woolrich, Hunt, Groves, & Barnes, 2011). Hierdurch könnte es zu verschobenen Quellenlokalisationen kommen, die eine falsche Interpretation der anatomischen Lage der Quellen-Aktivitäten nach sich ziehen könnte. Die Güte der Quellen-Ergebnisse unterliegt somit der Limitation des inversen Problems und sollte bei der Interpretation der

Quellenlokalisationen nicht vernachlässigt werden. Zudem sollte berücksichtigt werden, dass lediglich unkorrigierte t-Werte auf der Quellenebene berichtet wurden. Der fehlende Nachweis eines signifikanten Unterschieds im LAT-PASS- oder FREQ-PASS-Kontrast ermöglichte somit nur die Veranschaulichung der vermuteten Quellenlokalisation und keine statistisch valide Einschätzung der Quellenaktivitäten und ihrer anatomischen Lage.

Nichtsdestotrotz könnten die drei beobachteten Quellen im Gammaband das Zusammenspiel multipler kognitiver Funktionen im Arbeitsgedächtnis beschreiben. Die frontale Quelle könnte demnach die Steuerung der zentralen Exekutive im KZG modulieren, während die cerebelläre Quelle bei der Unterdrückung irrelevanter Gedächtnisspuren und die zentrale Quelle im Rahmen motorischer Vorbereitungsprozesse eine Rolle spielen könnte.

3.5.5 Kritik & Ausblick

Die vorgestellten Ergebnisse konnten die aufgabenabhängigen antizipatorischen Aktivitäten im LAT-FREQ-Kontrast nicht nachweisen. Indes ließen sich jedoch signifikante Unterschiede im LAT – PASS- und FREQ – PASS-Kontrast während der Baseline- und Vorbereitungsphase ermitteln, deren topographische Lokalisation allerdings nicht den auditorischen „Was“- und „Wo“-Pfad zugeordnet werden konnte. Die erwartete Aufteilung der antizipatorischen Aktivitäten in posterior temporo-parietalen Bereichen für LAT sowie in anterio-temporalen oder inferior-frontalen Regionen für FREQ konnten demnach nicht nachgewiesen werden. Das Ausbleiben der erwarteten Effekte könnte mehrere Ursachen haben, die möglicherweise in dem experimentellen Aufbau der Studie begründet sind.

Die Darbietung der Aufgaben erfolgte in separaten Blöcken, wodurch die wiederholte Bearbeitung der gleichen Aufgabe zu einem aufgabenbezogenen Aktivitätsabfall über die Durchgänge geführt haben könnte. Die blockweise Präsentation der Aufgaben rief vermutlich Adaptationseffekte hervor, die innerhalb eines Messblocks zur Verminderung der spezifischen Vorbereitungsaktivitäten führte. Gleichzeitig wäre denkbar, dass die Konzentration bei wiederholter Fokussierung auf ein bestimmtes Reizmerkmal durch die wiederholte Präsentation nachlässt, wodurch anstatt spezifischer antizipatorischer Aktivitäten vermehrt allgemeine Aufmerksamkeitsprozesse in den Vordergrund rücken würden. Eine Einflussnahme durch Adaptationseffekte oder allgemeine Aufmerksamkeitsprozesse kann in einer blockweisen Aufgabendarbietung nicht ausgeschlossen werden und könnte demnach die Untersuchung der aufgabenbezogenen antizipatorischen Aktivitäten erschwert haben. Einerseits könnten die Vorbereitungsaktivitäten infolge von Adaptationseffekten abgeschwächt sein, andererseits wäre auch eine Überlagerung der antizipatorischen Prozesse durch Prozesse der allgemeinen Aufmerksamkeit denkbar. Um dies zu verhindern, wurde in der zweiten Studie ein pseudorandomisiertes experimentelles Design angewandt, in dem die Aufgaben von Durchgang zu Durchgang wechselten (siehe Kapitel: 4.2.2). Zudem wurde ein längeres ITI verwendet, um den Rebound-Effekt vor der Darbietung des nachfolgenden Durchgangs

abklingen zu lassen. Um die verschiedenen Bedingungen hinsichtlich der motorischen Anforderungen vergleichbar zu machen, wurde auch in der passiven Kontrollbedingung eine motorische Antwort (Tastendruck) erfordert.

Ein weiteres Problem der ersten Studie lag in der Einstellung der Aufgabenschwierigkeit begründet. Die Kalibrierung der Schwierigkeitsunterschiede erfolgte auf Basis von Vortestungen, in denen die Stimuli solange angepasst wurden, bis sie eine gleiche durchschnittliche Performanz für die LAT und FREQ erreichten. Hierdurch wurden die Schwierigkeiten der LAT und FREQ aufeinander abgestimmt und anschließend für alle Probanden beibehalten. Interindividuelle Unterschiede der Aufgabenpräferenzen konnten somit nicht berücksichtigt werden. Es zeigten sich jedoch zwischen der LAT und FREQ deutliche Unterschiede in den Aufgabenpräferenzen für die einzelnen Probanden, die jedoch im Mittel über alle Probanden nicht signifikant waren. Weiterhin konnten innerhalb eines Messblocks Lerneffekte auftreten, die nicht nur zwischen den Probanden unterschiedlich stark ausgeprägt sein konnten, sondern auch unterschiedlich stark in den beiden aktiven Aufgaben zum Vorschein kommen konnten. Die interindividuellen Schwierigkeitsunterschiede sowie die Lerneffekte riefen vermutlich unterschiedliche neuronale Aktivitäten hervor, die durch ihre Variabilität über die Probanden keine signifikanten Unterschiede in der Mittelung der MEG-Daten erkennen ließen.

Um Unterschieden in der Aufgabenschwierigkeit vorzubeugen wurde in der zweiten Studie eine individuelle Anpassung der akustischen Stimuli vorgenommen. Die Stimulusanpassung erfolgte nicht nur zu Beginn der Messung, sondern zusätzlich nach jedem Messblock, um nicht nur Aufgabenpräferenzen sondern auch Lerneffekte, die im Laufe der Messung auftreten konnten, zu eliminieren (siehe Kapitel 4.2.4).

4 Zweite Studie: Antizipatorische Aktivitäten bei der Kurzzeitgedächtnisverarbeitung von Geräuschlokalisationen und Geräuschmustern bei randomisierter Aufgabendarbietung

4.1 Einleitung

Die Ergebnisse der ersten Studie zeigten keine Unterschiede der Vorbereitungsaktivitäten zwischen der räumlichen und der spektralen akustischen Kurzzeitgedächtnisverarbeitung. Unter Berücksichtigung der kritisch diskutierten Punkte wie z.B. dem experimentellen Aufbau der Studie sowie der Einstellung der Aufgabenschwierigkeiten (Kapitel 3.5.5) wurde eine weitere Studie zur Untersuchung der antizipatorischen Aktivierungen im auditorischen Kurzzeitgedächtnis konzipiert. In Anknüpfung an die in Kapitel 1 beschriebene MEG-Studie wurde ebenfalls eine *delayed-matching-to-sample* Aufgabe angewendet, die den Abgleich von akustischen Reizmerkmalen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Stimuli (Merk (S1)- und Test (S2)-Stimulus) erforderte. Das verwendete Kurzzeitgedächtnis-Paradigma bestand aus einem pseudorandomisiertem Design, in dem die Aufgabenstellung von Durchgang zu Durchgang zufällig wechselte. Durch den stetigen Bedingungswechsel zwischen den einzelnen Durchgängen sollte der Einfluss von aufgabenbezogenen Voreinstellungen (*engl. task set activation*) verringert bzw. das Auftreten von Adaptationseffekten verhindert werden. Um dies zu bewerkstelligen, wurde den Probanden erst zu Beginn des jeweiligen Durchgangs die Aufgabe mitgeteilt. Dies wurde durch die Präsentation eines visuellen Hinweisreizes gewährleistet, der den Probanden zu Beginn jedes Durchgangs mitteilte, welche der vier Aufgaben („Richtung“, „Tonhöhe“, „Beides“ oder „Pause“) durchzuführen war. Der Hinweisreiz wurde mit Beginn des Hintergrundrauschens und somit parallel zur Vorbereitungsphase für 500 ms eingeblendet. Infolgedessen wurde die Dauer der Vorbereitungsphase im Vergleich zur ersten Studie von 0,8 s auf insgesamt 2 s verlängert. Ansonsten war die Struktur eines Durchgangs gleichermaßen aufgebaut, wobei die Merk- und Test-Stimuli nur noch für 200 (anstatt 800) ms dargeboten wurden, um die Dauer eines Durchgangs zu begrenzen. Zusätzlich zur Lokalisations- und Frequenzaufgabe, die die Memorierung räumlicher oder spektraler Reizmerkmale erforderte, gab es noch eine dritte Variante, bei der beide Dimensionen aufgabenrelevant waren („Beides“-Aufgabe). Analog zur vorherigen Studie verwendeten wir auch eine passive Kontrollbedingung (gleiche Stimulation aber ohne Aufgabe). Um motorische Unterschiede zwischen den Aufgaben auszuschließen, erfolgte auch während der passiven Bedingung ein Tastendruck, wobei die Stimulation lediglich ohne Bewertung anzuhören war. Die Stimuli waren aus einer spezifischen zentralen Frequenz und einem definierten Lateralisationswinkel zusammengesetzt. Merk (S1)- und Test (S2)-Stimuli konnten zusätzlich in der aufgabenirrelevanten Stimuluseigenschaft variieren. Hierdurch sollte verhindert werden, dass die Versuchspersonen lediglich Unterschiede zwischen S1 und S2 detektierten, ohne präzise auf die vorgegebene Aufgabe zu achten. Zur Generierung der Merk- und Test-Stimuli wurde *regular-interval-noise* (RIN) verwendet. RIN-Stimuli wurden bereits im

Zusammenhang mit hochfrequenten Oszillationen im Gamma-Band beobachtet (Griffiths et al., 2010), weshalb sie für die Untersuchung antizipatorischer oszillatorischer Prozesse ein geeignetes Stimulusmaterial darstellten (siehe Kapitel 4.2.3).

Um die Schwierigkeiten der drei aktiven Aufgaben („Richtung“, „Tonhöhe“ und „Beides“) auf einem ähnlichen Niveau zu halten, wurden die auditorischen Reize je nach Performanz des Probanden individuell angepasst (siehe Kapitel 4.2.4). Somit konnte ausgeschlossen werden, dass die unterschiedlichen Aktivierungsmuster der verschiedenen Aufgaben aufgrund einer Variation der Aufgabenschwierigkeit zustande kamen. Ziel der zweiten Studie war es, an die unter Kapitel 3.5 diskutierten Punkte anzuknüpfen und die Untersuchung der antizipatorischen Aktivität durch ein pseudorandomisiertes experimentelles Design fortzusetzen und die Erkenntnisse zu erweitern.

Mit diesem Paradigma sollte die Hypothese untersucht werden, dass eine hinweisreiz-basierte Erwartungshaltung durch antizipatorische Aktivierungen im Vorfeld einer Reizdarbietung vermittelt werden. Falls sich dieser Befund bestätigen würde, wäre zusätzlich zu klären, ob die Verarbeitung der räumlichen und spektralen Reizmerkmale mit bezüglich ihrer Frequenz oder topographischen Lokalisation unterscheidbaren Aktivitäten verbunden ist.

4.2 Material & Methoden

4.2.1 Versuchspersonen

An der Studie nahmen insgesamt 20 gesunde, rechtshändige Probanden (11 Frauen, 9 Männer) teil, deren Durchschnittsalter 24,3 (Alterspanne von 20-29) Jahre betrug. Laut Selbstauskunft verfügten alle Teilnehmer über ein normales Hörvermögen und keinerlei Erkrankungen des auditorischen Systems. Für die folgenden Analysen wurden nur Daten von Versuchspersonen verwendet, die mindestens 7 (entspricht 448 Durchgängen) von 10 experimentellen Messblöcken mit einer Performanz von über 70 % für jede der 3 aktiven Aufgabenbedingungen aufwiesen. Fünf Versuchspersonen wurden aufgrund mangelhafter Performanz aus den Analysen ausgeschlossen, weshalb nur die Daten von 15 Versuchspersonen verwendet werden konnten. Hieraus ergab sich ein Durchschnittsalter von 24,5 Jahren (Alterspanne von 20-29) in einer Gruppe von 8 weiblichen und 7 männlichen Probanden.

Jeder Proband erhielt vor Beginn der Studie eine schriftliche Aufklärung über den Versuchsablauf sowie ein Informationsblatt zur bevorstehenden Messung. Pro Proband wurde eine MEG- sowie eine anatomische MRT-Messung (wichtig für spätere Quellenanalysen, siehe Kapitel 2.2.3), durchgeführt. Beide Messmethoden (MEG und MRT) unterliegen einer Reihe von Ausschlusskriterien und Vorsichtsmaßnahmen, die vorab mit jedem Probanden abgeklärt wurden (siehe Anhang: Kapitel 8.2 & 8.3)

Nach der Aufklärung gab jeder Proband sein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der MEG- bzw. MRT- Messung. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und konnte auch nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung jederzeit abgebrochen werden. Als Aufwandsentschädigung erhielten die Probanden 10 Euro pro Stunde.

4.2.2 Prozedur

Die experimentelle Struktur eines Durchgangs ist in Abbildung 4.1 dargestellt und zeigt den zeitlichen Verlauf der auditorischen Stimulation in Form eines KZG-Paradigmas. Die Probanden hatten die Aufgabe, zwei auditorische Stimuli (Merk- und Testreiz) hinsichtlich ihres Lateralisationswinkels und/oder ihrer Frequenz miteinander zu vergleichen. Wie in Studie 1 bestand die auditorische Reizdarbietung eines Durchgangs aus unterschiedlichen Abschnitten: Baselinephase, Vorbereitungsphase (präparatorische Phase), auditorischer Merkreiz (S1), Behaltensphase und auditorischer Testreiz (S2). Nach der 500 ms dauernden, stillen Baselinephase wurde in der 2 s langen Vorbereitungsphase weißes Hintergrundrauschen präsentiert (64 dB SPL). In den ersten 500 ms der Vorbereitungsphase wurde der visuelle Hinweisreiz präsentiert. Der Hinweisreize war ein geschriebenes Wort („Richtung“, „Tonhöhe“, „Beides“ oder „Pause“), welches auf einem Bildschirm in 2 m Entfernung vom Probanden eingeblendet wurde und dazu diente, die Art der zu bearbeitenden Aufgabe anzuzeigen. Die S1- und S2-Stimuli bestanden aus regular-interval-noise (RIN, siehe Kapitel 4.2.3), hatten eine Dauer von 200 ms und wurden mit einem Schalldruckpegel von 84 dB dargeboten. Die im Vergleich zur ersten Studie relativ kurze Dauer der Merk- und Testreize sollte zum einen die Anforderungen der Kurzzeitgedächtnisaufgabe erhöhen und zum anderen die Dauer der Durchgänge so kurz wie möglich halten. Gemäß der ersten Studie wurden die beiden Vergleichsreize (S1 und S2) durch eine 800 ms lange Behaltensphase getrennt, während der ebenfalls weißes Hintergrundrauschen dargeboten wurde. Nach dem S2-Stimulus folgte die Antwortphase (1,5 s) ohne Stimulation, innerhalb derer die Versuchsperson per Tastendruck die Match-Nonmatch-Beurteilung vollziehen sollte. Dabei beurteilten die Probanden die Reizmerkmale zwischen gemerktem und Teststimulus hinsichtlich einer Übereinstimmung (*engl. match*) oder einer Abweichung (*engl. nonmatch*). Anschließend folgte das Inter-Trial-Interval (~1400 ms), das in 50 ms-Schritten zufällig zwischen 1050 und 1800 ms variierte. Insgesamt erhielten wir so einen im Mittel 6,1 s langen Durchgang, der eine 3,2 s lange Reizdarbietung beinhaltete.

Das pseudorandomisierte Design bestand aus vier unterschiedlichen Aufgaben, die im Folgenden kurz erläutert werden (für eine detaillierte Beschreibung siehe Kapitel 7.2.2: Versuchsanleitung auf S.158). Je nach Hinweisreiz („Richtung“, „Tonhöhe“, „Beides“ oder „Pause“) wurde für jeden einzelnen Durchgang der zu bearbeitende Aufgabentyp festgelegt:

- **Lateralisationsaufgabe (Hinweisreiz: Richtung):**
→ Probanden sollten beurteilen, ob Merk- (S1) und Testreiz (S2) den gleichen Lateralisationswinkel aufwiesen
- **Frequenzaufgabe (Hinweisreiz: Tonhöhe):**
→ Probanden sollten beurteilen, ob Merk- (S1) und Testreiz (S2) die gleiche zentrale Frequenz aufwiesen
- **“Beides“-Aufgabe (Hinweisreiz: Beides):**
→ Probanden sollten beurteilen, ob Merk- (S1) und Testreiz (S2) die gleiche zentrale Frequenz und den gleichen Lateralisationswinkel aufwiesen
- **Passive Kontrollaufgabe (Hinweisreiz: Pause):**
→ Probanden sollten beide Stimuli passiv anhören

In allen vier Bedingungen sollten die Probanden so schnell wie möglich nach dem S2-Stimulus eine Match-Nonmatch-Beurteilung der präsentierten RIN-Stimuli abgeben. Merk- und Test-Stimuli zeigten zusätzlich im aufgabenirrelevanten Reizmerkmal zufällige Variationen, wodurch in der Frequenzaufgabe eine Übereinstimmung vorliegen konnte, ohne dass sich der Lateralisationswinkel zwischen S1 und S2 glich. Ebenso konnten in der Lateralisationsaufgabe übereinstimmende S1- und S2-Stimuli auftreten, die eine unterschiedliche zentrale Frequenz aufwiesen. Je nach Hinweisreiz mussten die Probanden darauf achten, die Match-Nonmatch-Beurteilung nur für das zu beachtende Reizmerkmal durchzuführen. Dies sollte verhindern, dass die Probanden lediglich einen Unterschied zwischen S1 und S2 beurteilten, ohne feststellen zu müssen, ob dieser Unterschied auch im zu beachtenden Reizmerkmal auftrat. Einzig in der „Beides-Aufgabe“ mussten beide Reizmerkmale (zentrale Frequenz und Lateralisationswinkel) identisch sein, damit eine Übereinstimmung vorlag. Ein Tastendruck mit dem linken Zeigefinger signalisierte eine Match-Beurteilung, wohingegen ein Tastendruck mit dem rechten Zeigefinger bei Vorliegen eines Nonmatchs gegeben werden sollte (die jeweilige Antworthand wurde über die Probanden ausbalanciert). In der „Pause-Bedingung“ gab es zwar keine Aufgabe zu befolgen, doch um die motorischen Aktivitäten zwischen den Bedingungen vergleichbar zu halten, sollte auch hier direkt nach S2 eine Antwort gegeben werden. Um diese Antworten auszubalancieren, gab es die Anweisung, in der Hälfte der experimentellen Durchgänge mit dem linken und in der anderen Hälfte mit dem rechten Zeigefinger einen Tastendruck durchzuführen. Die Präsentation der auditorischen Reizdarbietung sowie die Darbietung der visuellen Hinweisreize wurden über den Stimulus-PC gesteuert und erfolgten mit Hilfe des Computerprogramms *Presentation* (Neurobehavioral Systems). Die Aufzeichnung der Antworten bzw. des Tastendrucks erfolgten mittels einer faseroptischen Antworttastatur (Lumitouch; Photon Control), die mit dem Stimulus-PC und dem MEG-System in Verbindung stand.

Insgesamt bestand jeder experimentelle Messblock (6,5 min) aus 64 Durchgängen, wobei jede der vier Bedingungen 16-mal in einem experimentellen Messblock enthalten war. Jeder Proband absolvierte 10 experimentelle Messblöcke, die je nach Performanz variierende RIN-Stimuli mit unterschiedlichen Lateralisationswinkeln und zentralen Frequenzen beinhalten konnten.

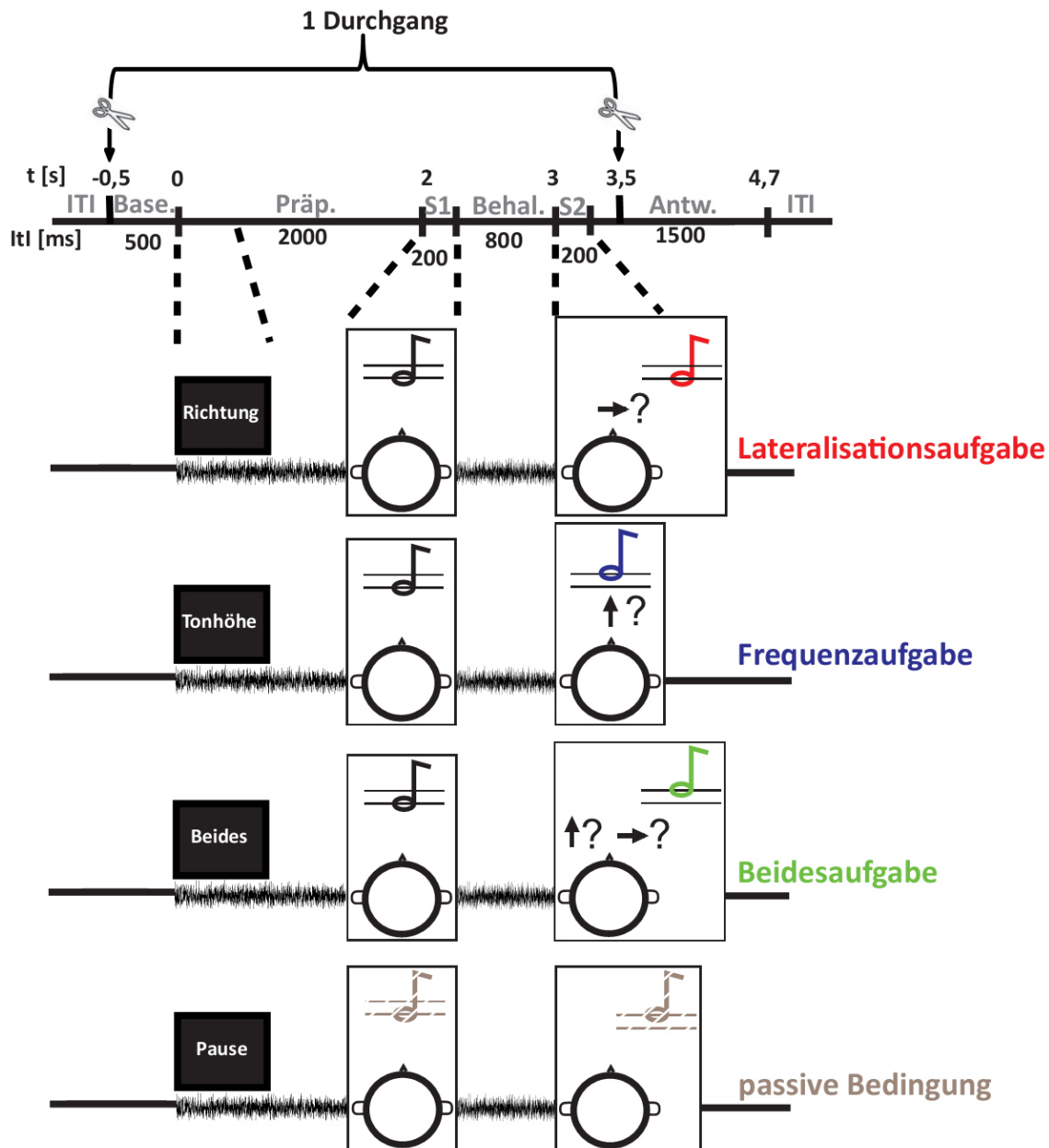


Abbildung 4.1: Schematische Darstellung der experimentellen Struktur eines Durchgangs

Jeder Durchgang startete mit einer stimulationsfreien Baselinephase (-0,5-0 s), die von einem weißen Rauschen in der präparatorischen Phase (0-2 s) gefolgt war. In den ersten 500 ms der präparatorischen Phase (Pröp.) wurde zusätzlich der visuelle Hinweisreiz präsentiert. Nach der präparatorischen Phase erfolgte die 200 ms lange Präsentation des Merkstimulus (S1), die 800 ms lange Behaltensphase (mit weißem Rauschen) und der 200 ms lange Teststimulus (S2). Die Probanden sollten dem Hinweisreiz entsprechend entweder den Lateralisationswinkel, die Frequenz oder „Beides“ (Lateralisierung und Frequenz) zwischen S1 und S2 vergleichen. Wurde der „Pause“-Hinweisreiz gegeben, sollten die Stimuli passiv angehört und ebenfalls ein Tastendruck nach S2 getätigt werden. Der waagerechte Pfeil symbolisiert den Abgleich des Lateralisationswinkels (identisch oder medial bzw. lateral abweichend) und der senkrechte Pfeil symbolisiert den Tonhöhenabgleich (identisch oder höher bzw. tiefer) zwischen S1 und S2. Abkürzungen: Base.= Baseline; Pröp.= präparatorische Phase; ITI= Inter-Trial-Interval; S1= Merkstimulus; Behal.= Behaltensphase; S2 = Teststimulus; Antw.= Antwortphase.

4.2.3 Generierung der Stimuli

Die verwendeten akustischen Stimuli wurden mittels einer selbst programmierten Matlab-Routine (The MathWorks, R2010a) von Saskia Helbling erstellt. Diese Matlab-Routine war an die Stimulusherstellung von Griffiths et al. (2010) angelehnt und diente der Erzeugung der regular-interval noise (RIN)-Stimuli. Die Grundlage dieser akustischen Stimuli bildete ein tiefpassgefiltertes weißes Rauschen mit einer Cut-off-Frequenz bei 1600 Hz. Um aus diesem Rauschen die RIN-Stimuli zu erzeugen, wurde ein „delay-and-add“-Algorithmus angewendet. Hierfür wurde das gefilterte Rauschen mehrfach (16 Iterationen) und mit einer spezifischen Verzögerung (*engl. delay*, $1/\text{Frequenz} \cdot \text{Abtaste}$) zu dem Ausgangsstimulus dazu addiert (*engl. add*). Durch diesen Prozess wird eine zeitliche Regelmäßigkeit generiert, die sich als wahrnehmbare Tonhöhe des RIN-Stimulus auszeichnet. Anschließend wurde der RIN-Stimulus mit einer Sinushüllkurve von 20 Hz multipliziert, um zusätzlich eine Amplitudenmodulation einzufügen. Der Schalldruckpegel des RIN-Stimulus wurde mittels eines Schallpegelmessgeräts bestimmt und betrug unter Verwendung der Grundwerte (220 Hz Grundfrequenz und 200 μs IZD) 84 dB SPL. Alle Stimuli wurden in Stereo und mit einer Abtaste von 44.1 kHz generiert.

Eine räumliche Lateralisierung der auditorischen Stimuli wurde durch eine verzögerte Präsentation der beiden Stereokanäle zueinander erreicht. Durch eine zeitverzögerte Darbietung der linken Tonspur von 200 μs gegenüber der rechten wird beispielsweise der Eindruck eines rechts-lateralisierten Stimulus von $\sim 20^\circ$ relativ zur Medianebene des Kopfes erzeugt (Moore, 2003, 238). Passend zur ersten Studie wurden alle Töne mit einer positiven IZD präsentiert, wodurch die akustischen Stimuli immer rechtslateralisiert wahrgenommen wurden (siehe hierzu Kapitel 2.1.4: Räumliches Hören auf S.18). Die Grundwerte (220 Hz Grundfrequenz und 200 μs IZD) dienten als konstante feststehende Einstellungen der akustischen Stimuli, denen abweichende Vergleichswerte von 300 Hz bzw. 600 μs ITD ($\sim 80^\circ$ relativ zur Medianebene des Kopfes) entgegen gestellt wurden.

4.2.4 Stimulusmaterial und Anpassung der Schwierigkeiten

Zur Generierung des gesamten Stimulusmaterials wurden aus jeweils 2 Frequenz- und 2 Lateralisations-Werten, wie z.B. 220 und 300 Hz bzw. 200 μs und 600 μs , insgesamt 16 Merk (S1)- und Testreize (S2) erstellt. Die 16 S1-S2-Paare enthielten somit alle Kombinationsmöglichkeiten von tiefen (f) und hohen (F) Frequenzen bzw. kleineren (l) und größeren (L) Lateralisierungswinkeln (siehe Tabelle 4.1). Abhängig von der Aufgabe konnte ein Stimuluspaar als Match oder Nonmatch gewertet werden. Beinhaltete das Stimuluspaar z.B. die Kombination „FL / fL“ würde bei der Frequenz- und „Beides“-Aufgabe ein Nonmatch- und bei der Lateralisationsaufgabe ein Match-Durchgang vorliegen.

S1-/S2-Paare	FL	FI	fL	fl
FL	FL / FL	FL / FI	FL / fL	FL / fl
FI	FI / FL	FI / FI	FI / fL	FI / fl
fL	fL / FL	fL / FI	fL / fL	fL / fl
fl	fl / FL	fl / FI	fl / fL	fl / fl

Tabelle 4.1: Varianten der S1-/S2-Stimuluspaare

Aus der Kombination von tiefen und hohen Frequenzen bzw. kleinen und großen Lateralisierungswinkeln ergaben sich 16 Stimulusvarianten. Die Ausgangswerte für die tiefere Frequenz (f) und den kleineren Lateralisierungswinkel (l) blieben konstant bei 220 Hz und 200 IZD. Die höhere Frequenz (F) sowie der stärkere Lateralisierungswinkel (L) starteten für den ersten Durchlauf immer bei 300 Hz bzw. 600 μ s IZD und konnten nach jedem Durchlauf abhängig von der Performanz bezüglich Frequenz und Lateralisation separat angepasst werden. Ziel war es dabei, die Lateralisierungs- und Frequenzaufgabe auf einem vergleichbaren Schwierigkeitsniveau zu halten, das jedoch bei mindestens 70% korrekter Antworten liegen sollte.

Die Differenz zwischen Merk(S1)- und Test(S2)-Stimulus betrug demzufolge bei Vorliegen eines reinen Nonmatch-Durchgangs (fl/FL oder FL /fl) 80 Hz für die Frequenz und 400 μ s ($\sim 80^\circ$ relativ zur Medianebene des Kopfes) für die Lateralisation. Diese Frequenz- sowie Lateralisationsdifferenzen erwiesen sich nach Vortestung als gut unterscheidbare Ausgangswerte, die alle Probanden einfach separieren konnten. Ausgehend von diesen recht weit gefassten Differenzen konnten nach jedem experimentellen Durchgang je nach Performanz die Vergleichswerte für die Frequenz und die Lateralisation separat angepasst werden. Um eine gewisse Konsistenz des Stimulusmaterials zu gewährleisten, wählten wir 220 Hz und 200 μ s als feststehende Grundwerte, die bei der Stimulus-Generierung immer konstant blieben. Die abweichenden Werte in Richtung höherer Frequenzen (Ausgangswert bei 300 Hz) und größerer Lateralisationswinkel (Ausgangswert bei 600 μ s) wurden je nach Performanz des Probanden angepasst. Ziel war es, durch die Anpassung die Schwierigkeiten der unterschiedlichen Aufgaben auf einem vergleichbaren Niveau bzw. die Performanz oberhalb von 70 % korrekter Antworten zu halten. Bei der Bearbeitung der experimentellen Durchgänge konnte es zu Lerneffekten oder Ermüdungserscheinungen kommen, die zu einer gesteigerten oder verminderten Performanz der Probanden führte. Außerdem konnten die Probanden einen aufgabenbezogenen *Bias* (dt. Tendenz) aufweisen, der sich in einer gesteigerten oder verminderten Performanz für einen bestimmten Aufgabentyp widerspiegelte. Um diese Unregelmäßigkeiten auszugleichen und eine konstante Performanz bzw. gleichbleibenden Schwierigkeitsgrad zu gewährleisten, wurde vor jedem experimentellen Durchgang der Frequenzunterschied und der Lateralisierungswinkel zwischen S1 und S2 verkleinert oder vergrößert, um die Anforderungen der beiden Aufgaben vergleichbar und die Performanz konstant über 70% zu halten. Gleichzeitig wurde darauf geachtet, dass bei einer Performanz oberhalb von 90% der Schwierigkeitsgrad erhöht wurde, um zu geringen Aufgabenanforderungen entgegenzuwirken. Die Anpassung des Frequenzunterschieds und des Abstands der Lateralisationswinkel zwischen S1 und S2 wurde mittels eines Matlabskripts manuell angepasst. Jeder Proband erhielt dadurch eigens

abgestimmte Stimuli mit individuell eingestellten Lateralisierungswinkeln und zentralen Frequenzen. Generell musste über alle Probanden hinweg mit steigender Anzahl der experimentellen Durchgänge die Schwierigkeit aufgrund von Lerneffekten erhöht werden.

Vor der MEG-Aufzeichnung wurden die Probanden an den Versuchsablauf gewöhnt, indem sie einen kurzen Übungsdurchgang (16 Durchgänge) mit visuellem Feedback absolvierten. Die präsentierten Stimuli waren für jeden Probanden auf die Ausgangswerte für die Frequenz und die Lateralisierung normiert. Lag die Performanz innerhalb der einzelnen Bedingungen unter 70%, mussten weitere Übungsdurchgänge absolviert werden, bevor die eigentliche MEG-Messung beginnen konnte. Während der MEG-Aufzeichnung wurde den Probanden zum Ende jedes experimentellen Durchgangs weiterhin ein visuelles Feedback zur Motivation gegeben.

4.2.5 Datenakquisition

Die Datenaufzeichnung erfolgte wie in Studie 1 beschrieben mit dem MEG-System (CTF-MEG, VSM Med-Tech Inc., Coquitlam, Canada) und die Abtastrate der neuromagnetischen Signale betrug ebenfalls 1200 Hz. Allerdings erfolgte die Bestimmung der Kopfposition nicht mehr nur zu Beginn und am Ende eines Messdurchgangs, sondern kontinuierlich während des gesamten Durchgangs. Die kontinuierliche Messung hatte den Vorteil, dass Positionsänderungen des Kopfes zu jedem Zeitpunkt des 6,5-minütigen Durchlaufs beobachtet werden konnten. So konnte kontrolliert werden, ob sich der Proband stark bewegte, doch gegen Ende des Durchlaufs wieder zufällig in die Startposition zurückkehrte. Diese Zwischenbewegungen würden ohne eine kontinuierliche Aufzeichnung der Kopfbewegungen unentdeckt bleiben, wodurch ein Durchlauf trotz starker Bewegungen innerhalb des 5 mm-Toleranzrahmens der Bewegungsabweichungen bleiben könnte. Wie in Studie 1 bekamen die Probanden Anweisungen zum Blinzeln und wurden dazu angehalten möglichst still zu sitzen.

Trotz der Anweisung, den Blick auf das Fixationskreuz zu richten und erst nach der Antwortgabe zu blinzeln, ließen sich gewisse spontane Augenbewegungen nicht vollends unterdrücken. Das EOG und das EKG dienten nach der MEG-Messung zur Detektion von unerwünschten Artefakten wie der Herzfrequenz und der Augen- und Blinzelpbewegungen. Nach der MEG-Messung war von jedem Probanden noch ein Fragebogen auszufüllen, in dem nach eventuellen Strategien der Aufgabenbearbeitung gefragt wurde oder Aufgabenpräferenzen anzugeben waren (siehe Fragebogen im Anhang 8.2.9). Dies sollte einer besseren Interpretation der Verhaltensdaten sowie der neuronalen Aktivität dienen.

4.2.6 Strukturelles MRT

Die Messung der Gehirnanatomie eines jeden Probanden wurde mittels MRT (3 Tesla Allegra scanner, Siemens, Erlangen, Germany) an einem Folgetermin durchgeführt (siehe Studie 1, Kapitel 3.2.4: Strukturelles MRT auf S.63). Teilweise konnte dabei auf bereits vorhandene MRT-Daten zurückgegriffen werden, da einige Probanden zeitnah in einer MRT-Studie von Benjamin Peters (Diplom-Psychologe und wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für medizinische Psychologie) teilgenommen hatten. Zur Generierung der anatomischen Schnittbilder wurde im MRT-Gerät eine elektromagnetische Pulssequenz (MRT-Sequenz) erzeugt, die als *Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MPRAGE)* bezeichnet wird und folgende Einstellungen enthielt: Repetitionszeit=2.2 s (*engl. repetition time, TR*), Echozeit=3.93 ms (*engl. echo time, TE*), Anregungswinkel=9° (*engl. flip angle, FA*), Inversionszeit=900 ms (*engl. inversion time, TI*) sowie 256 x 256 x 192 isotrop ausgerichtete 1 mm³ große Voxel. Die anatomische MRT-Messung dauerte insgesamt 7 Minuten. Um Messzeiten und -kosten zu reduzieren, wurde wenn möglich auf bereits vorhandene anatomische MRT-Daten zurückgegriffen.

4.3 Datenanalyse - Vorverarbeitung

Alle Analyseschritte wurden mit Hilfe der Programmiersoftware Matlab (The MathWorks, R2010a und R2012b) und den darin eingebundenen Funktionen der matlab-basierten Fieldtrip Toolbox (<http://fieldtrip.fcdonders.nl>; Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour at the Radboud University Nijmegen, Niederlande) durchgeführt.

Zuerst wurde das Signal im Bereich zwischen 0,1 und 150 Hz bandpassgefiltert. Zusätzlich wurden mittels Band-Stop-Filter (48-52 Hz) die 50 Hz Stromnetzartefakte entfernt. Im nächsten Schritt wurden die kontinuierlich erfassten MEG-Rohdaten in Segmente von der Länge eines Einzeldurchgangs geschnitten (1,5 Sekunden vor bis 4 Sekunden nach Beginn der präparatorischen Phase). Die ersten 1,5 Sekunden eines Durchgangs waren somit als Baselinephase zu betrachten, da hier noch keine Stimuluspräsentation erfolgte. Alle vier Bedingungen wurden gleich oft dargeboten, woraus sich pro Messung 16 Durchgänge für jede Bedingung ergaben. Da pro Proband 10 experimentelle Durchgänge aufgezeichnet wurden, erhielten wir insgesamt 640 Durchgänge pro Proband bzw. 160 Durchgänge für jede Bedingung, die in einen großen Datensatz zusammengefasst wurden. Insgesamt wurde mit der MEG-Messsensorik von 275 Kanalspuren aufgezeichnet, da jedoch 4 dieser Kanäle defekt waren, reduzierte sich die Anzahl der auswertbaren Sensoren auf 271 (defekte Kanäle siehe Abbildung 4.10).

Da es während der Messung zu ungewollten Aktivierungen durch Muskelanspannungen (vor allem Nacken- und Kaumuskulatur) oder probandenunabhängigen Amplitudensprüngen an einzelnen Sensoren kommen konnte, musste jeder Durchgang auf Artefakte untersucht werden. Diese Artefaktbereinigung wurde mittels einer semi-automatischen Fieldtrip-Routine durchgeführt. Zur Detektion von Muskelartefakten wurde das Rohsignal dafür zuerst

bandpassgefiltert (für Muskelartefakte: 110-140 Hz), zur Detektion von Sensorsprüngen war keine Filterung notwendig. Anschließend wurden die MEG-Daten z-transformiert und Epochen identifiziert, in denen die z-Werte eine bestimmte Schwelle überschritten (siehe: http://fieldtrip.fcdonders.nl/tutorial/automatic_artifact_rejection). Für die Sensorsprünge wurde ein Schwellenwert von 30, für die Muskelartefakte von 12 festgesetzt. Epochen mit in dieser Weise identifizierten Artefakten wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Um die Herzrhythmus (Puls)- und Augenbewegungsartefakte auszuschließen, ohne dabei Epochen zu verlieren, verwendeten wir die unabhängige Komponentenanalyse (engl. independent component analysis, ICA) an. Hierdurch wurde das MEG-Signal in seine Komponenten zerlegt, und anschließend konnte es mit den aufgezeichneten und vorverarbeiteten EOG- und EKG-Signalen korreliert werden (siehe: http://fieldtrip.fcdonders.nl/example/use_independent_component_analysis_ica_to_remove_eog_artifacts). Man geht dabei davon aus, dass jedes Signal eine bestimmte Frequenz-Rhythmus-Struktur aufweist, die sich aus dem Gesamtsignal extrahieren lässt. Somit findet sich z.B. das Puls-Artefakt in nur 1-2 Komponenten wieder, die die Rhythmik der elektrischen Herzaktivierung widerspiegelt. Die EOG-Signale enthielten die horizontalen und vertikalen Augenbewegungen sowie die Blinzelaktivitäten, die in einem Frequenzbereich von 1-15 Hz mittels Bandpassfilter extrahiert wurden. Wenn der Absolutwert des Korrelationskoeffizienten r einer Komponente (korreliert mit dem EOG- bzw. EKG-Kanal) größer war als der mittlere Korrelationskoeffizient aller Komponenten plus deren dreifache Standardabweichung, so wurde eine Korrelation zwischen EOG bzw. EKG-Kanal und der jeweiligen Komponente angenommen. Bestand eine Korrelation, so wurde diese spezifische Komponente aus dem MEG-Signal entfernt. Der Vorteil war hierbei, dass man keine weiteren Durchgänge aufgrund von häufig auftretenden Augenartefakten verlor. Wir erhielten dadurch eine möglichst hohe Anzahl an Durchgängen. Ein Nachteil konnte dabei sein, dass wir eventuell fälschlicherweise Komponenten entfernten, die relevante Signalanteile enthielten. Anschließend wurde der Datenstrom unter Ausschluss der artefakt-behafteten Komponenten wieder zusammengefügt.

Um das Datenvolumen zu mindern und somit eine schnellere Rechenleistung zu ermöglichen, wendeten wir ein Downsampling (dt. Heruntertaktung) auf 300 Hz an. In einem letzten manuellen Check wurden die Datensätze nochmals visuell nach übrig gebliebenen Ausreißern untersucht. Diese Artefakte wurden, wenn vorhanden, per Hand markiert und anschließend gelöscht. Durch die zuvor durchgeführte Artefaktkorrektur mussten Durchgänge aus den Datensätzen entfernt werden, wodurch es innerhalb der 4 Bedingungen zu einer ungleichen Anzahl an Durchgängen kommen konnte. Um zwischen den unterschiedlichen Bedingungen eventuelle Differenzen in der Anzahl an Durchgängen (pro Proband maximal 160 Durchgänge/Bedingung) auszuschließen, wurde die Anzahl an Durchgängen aller Bedingungen auf die Bedingung mit der geringsten Anzahl vorhandener Durchgänge gekürzt. Hierfür wurde die Reihenfolge der Durchgänge innerhalb der einzelnen Bedingungsgruppen randomisiert, wodurch anschließend per Zufall die überschüssigen Durchgänge ausgeschlossen werden konnten. Eventuelle Unterschiede zwischen den Bedingungen konnten somit nicht durch eine ungleiche Anzahl an Durchgängen und den daraus resultierenden Powerdifferenzen zustande gekommen sein. Nach dieser

Aufarbeitung konnten die Datensätze von insgesamt 15 Probanden als Grundlage für die weiteren Analysen verwendet werden.

4.3.1 Verhaltensdaten

Zur Ermittlung der Performanz der einzelnen Probanden wurden die per Tastendruck aufgezeichneten Antworten nach Bedingungen sortiert und die Anzahl korrekter Antworten berechnet. Für die Auswertungen kamen nur die Verhaltensdaten derjenigen Versuchspersonen in Betracht, die für jede der drei aktiven Aufgaben (LAT, FREQ und BEIDES) eine Performanz oberhalb von 70 % korrekter Antworten aufwiesen. Durch diese 70 %-Schwelle erwiesen sich nur 15 von 20 Probanden-Datensätzen als verwendbar. Zusätzlich zur Betrachtung auf der Einzelprobanden-Ebene wurde der Mittelwert (durchschnittliche Performanz) über die 15 Probanden-Datensätze gebildet und die dazugehörige Standardabweichung für jede Bedingung berechnet.

Anschließend sollte ausgeschlossen werden, dass die drei aktiven Aufgaben keinen signifikant unterschiedlichen Schwierigkeitsgrad aufwiesen. Hierfür wurden die Performanzunterschiede auf Signifikanz getestet, indem unter Anwendung des t-Tests für gepaarte Stichproben paarweise Vergleiche der Mittelwerte durchgeführt wurden (Standard t-Test).

4.3.2 Zeit-Frequenz-Analyse auf der Sensorebene

Um die Poweränderungen der oszillatorischen Komponenten des fortlaufenden MEG-Signals in Folge von Voraktivierungen oder experimentellen Ereignissen zu analysieren, wurden die vorverarbeiteten Datensätze der 15 Probanden einer Fast-Fourier-Transformation unterzogen, wodurch sie in die Zeit-Frequenz-Ebene überführt wurden (siehe Kapitel 2.3.2: Oszillatorische Aktivität – Zeitreihenanalysen spektraler Aktivität

). Die Analyse der Spektralaktivität wurde für die nieder- und hochfrequenten Oszillationen separat durchgeführt, indem unterschiedliche Fensterfunktionen zur Anwendung kamen. Der genaue Ablauf der Spektralanalyse erfolgte ebenfalls mit Hilfe der Analysesoftware FieldTrip (<http://fieldtrip.fcdonders.nl>; Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour at the Radboud University Nijmegen, Niederlande) und wird im Folgenden genauer beleuchtet.

Wie in der ersten Studie lag auch hier der Fokus auf der Untersuchung der stimulus-ungebundenen Aktivitäten, die auch als induzierte Aktivitäten bezeichnet werden (Tallon-Baudry et al., 1996; Tallon-Baudry & Bertrand, 1999). Diese Analyse benötigte zunächst die Berechnung eines Spektrums für jeden Durchgang. Hierfür wendeten wir die in FieldTrip implementierte *Multitaper-Analyse* an, die mittels mehrfacher Anwendung verschiedener Fensterfunktionen (*engl. taper*) die Power innerhalb eines definierten Analysezeitfensters berechnet und diese dann miteinander kombiniert (siehe <http://fieldtrip.fcdonders.nl/>

tutorial/timefrequencyanalysis#multitapers). Dies führt vor allem bei breitbandigen hohen Frequenzen oberhalb von 30 Hz zu einer besseren Glättung über die Frequenzen und verhindert spektrale Verzerrungen. Je mehr Fensterfunktionen innerhalb eines Analysezeitfensters angewendet werden, desto stärker ist die Frequenzglättung (*engl. frequency smoothing*), bzw. desto geringer sind die sogenannten Leck-Effekte (*engl. leakage effect*), die zu „verschmierten“ Frequenzspektren führen können. Für die Frequenzen von 30-120 Hz wählten wir passend zur ersten Studie ein 400 ms langes Analysezeitfenster, das mit einem Versatz von 50 ms über den gesamten Durchgang von -1,5 bis 4 s angewendet wurde. Bei einer verwendeten Fensterbreite von 400 ms lag die kleinste auflösbare Frequenz bei 2,5 Hz ($1/0,4s = 2,5$ Hz), weshalb wir ein Vielfaches davon, nämlich 7,5 Hz, für eine ausreichende Frequenzglättung wählten. Nach der Anwendung der unterschiedlichen Fensterfunktionen auf die zuvor definierten Analysezeitfenster wurde die Fourier-Transformation zur Berechnung des Frequenzspektrums von 30-120 Hz in Frequenzschritten von 1 Hz durchgeführt.

Für die Frequenzen von 1-30 Hz wurde nur eine einzelne Fensterfunktion, das sogenannte Hanning-Fenster angewandt (siehe http://fieldtrip.fcdonders.nl/tutorial/timefrequencyanalysis#hanning_taper_fixed_window_length). Das verwendete Hanning-Fenster wurde auf ein Analysezeitfenster von 800 ms angewandt und mit einem zeitlichen Versatz von 50 ms über den gesamten Durchgang verschoben. Die kleinste auflösbare Frequenz lag demzufolge bei 1,25 Hz ($1/0,8s = 1,25$ Hz), wodurch für die schmalbandigen niedrigen Frequenzbereiche eine gute Frequenzauflösung erreicht wurde. Die Fourier-Transformation zur Berechnung des Frequenzspektrums von 1-30 Hz wurde in Frequenzschritten von 1 Hz durchgeführt.

Anschließend wurden die Spektrogramme nach Bedingungen sortiert und gemittelt, um die induzierten, nicht-phasengebundenen Aktivitäten für jede Bedingung einzeln zu betrachten. Die Frequenzspektren der niedrigen (1-30 Hz) und hohen (30-120 Hz) Frequenzbereiche wurden dabei stets separat behandelt. Für jeden der 15 Probanden erhielt man demzufolge zwei zeit-frequenz-analyisierte Datensätze, einen für die niedrigen und einen für die hohen Frequenzbereiche, die jeweils die induzierte (und evozierte) Aktivität für jede der vier Bedingungen („Lateralisation“-, „Frequenz“-, „Beides“- und „Passiv“-Aufgabe) enthielt. Die fourier-transformierten Datensätze enthielten die spektrale Zusammensetzung der einzelnen Durchgänge in Form von Frequenz-Powerwerten (fT^2). Zur Darstellung der absoluten Amplitudenwerte (fT) wurde zuletzt die Quadratwurzel der Powerwerte berechnet.

Zur Visualisierung der zeit-frequenz-analyisierten Datensätze sowie zur statistischen Validierung der Bedingungskontraste wurden zwei unterschiedliche Vorgehensweisen angewendet, die im Folgenden anhand des Gamma-Frequenzbereichs erläutert werden. Die erste beruhte auf hypothesengetriebenen Vorannahmen und legte somit gemäß der zugrundeliegenden Literatur definierte Frequenzbereiche (50-65 Hz) innerhalb des Gammabandes fest, die im Bedingungskontrast statistisch verglichen werden sollten. Die zweite Vorgehensweise wurde hingegen ohne konkrete Vorannahmen durchgeführt und bezog sich auf den breiten Gammafrequenzbereich (40-100 Hz), der ohne Einschränkungen

definierter Frequenzbereiche auf signifikante Bedingungsunterscheide untersucht wurde. Beide Vorgehensweisen dienten letztendlich dazu, die Poweränderungen über die Durchgangsphasen für die vier Bedingungen zu betrachten. Weiterhin sollten paarweise statistische Bedingungsvergleiche (z.B. LAT - FREQ) signifikante Unterschiede zwischen Bedingungen ermittelten und diese in den entsprechenden Frequenzbereichen identifizieren sowie topographisch lokalisieren. Angelehnt an die erste Studie wurden nach der Bestimmung der kortikalen topographischen Lokalisation oszillatorischer Aktivitätsdifferenzen die Zeitverläufe der signifikanten Sensoren über alle Durchgangsphasen betrachtet. Insgesamt sollten beide Vorgehensweisen vergleichbare Ergebnisse liefern, bzw. sollte dadurch bestätigt werden, dass die hypothesengetriebenen Vorannahmen richtig getroffen wurden. Der Ablauf beider Vorgehensweisen wird im Folgenden detailliert erläutert und die Unterschiede zwischen den einzelnen Analyseschritten werden verdeutlicht.

4.3.2.1 Analyse des Gammabandes von 50-65 Hz - hypothesengetriebene Analyse

Zahlreiche auditorische KZG-Studien postulierten, dass die funktionelle GBA nicht zwangsläufig als breitbandige Aktivierung von 40-100 Hz zu beobachten ist, sondern oftmals durch schmalbandige Aktivierungen, oder sogar als stimulus-spezifische Form von lediglich einzelnen Frequenzen in Erscheinung tritt (Kaiser, Heidegger, & Lutzenberger, 2008; Kaiser, Heidegger, Wibral, et al., 2008; Kaiser, Lutzenberger, et al., 2009; Kaiser, Rahm, et al., 2009a). Basierend darauf stellte sich die Frage, in welchen Bereichen des Gammabandes die antizipatorische Aktivität zu vermuten ist. Da in der ersten Studie der direkte Vergleich zwischen der LAT und FREQ innerhalb des niedrigen (30-60 Hz) und hohen (60-90 Hz) Gammabandes keine signifikanten Unterschiede aufwies, wählten wir für die zweite Studie eine andere Einteilung.

Zur Eingrenzung des Gamma-Frequenzbereichs orientierten wir uns hauptsächlich an den Befunden der auditorischen KZG-Studie von Kaiser et al. (2009). Diese Studie wandte ein auditorisches KZG-Paradigma an, das passend zu vorliegenden Studie das Memorieren sowohl von räumlichen als auch spektralen Reizmerkmalen erforderte (siehe Kapitel 2.6). Abgesehen von der bei uns durchgeführten „Beides“-Aufgabe war die Bearbeitung eines Durchgangs identisch. Die in der Behaltensphase berichteten stimulus-spezifischen Aktivitäten, die 200-400 ms vor dem Teststimulus auftraten, zeigten für die auditorisch räumliche Aufgabe signifikant erhöhte iGBA in Frequenzbereichen zwischen 55-64 Hz, während die auditorisch spektrale Aufgabe signifikant erhöhte iGBA in Frequenzbereichen zwischen 76-84 Hz aufwies. Da diese Studie ebenfalls induzierte oszillatorische Aktivitäten im Gammaband im Zusammenhang mit der auditorischen Verarbeitung von räumlichen und spektralen Reizmerkmalen untersuchte, könnten die genannten Frequenzbereiche bei der Untersuchung antizipatorischer Aktivitäten von Bedeutung sein. Explorative Betrachtungen der MEG-Daten zeigten jedoch, dass bereits ab 50 Hz unterschiedliche Aktivitätsniveaus zwischen LAT und FREQ vorzuliegen scheinen. Aufgrund dessen beschränkten wir die Analysen auf den Frequenzbereich von 50-65 Hz.

Nach der Eingrenzung des Frequenzbereichs wurden verschiedene Zeitfenster für die nachfolgende Analyse definiert. Zur Ermittlung der antizipatorischen Aktivitäten wurden innerhalb der Vorbereitungsphase (0-2 s) bzw. nach dem Ende des Hinweisreizes (0,5 s) drei unterschiedliche 500 ms lange Analysezeitfenster (0,5-1 s; 0,8-1,3 s und 1-1,5 s) festgelegt. Außerdem wurde ein ebenfalls 500 ms langes Analysezeitfenster innerhalb der Behaltensphase (2,2-3 s) gewählt, um auch die Vorbereitungsaktivität vor Beginn des Teststimulus zu untersuchen. Damit Effekte des vorangehenden S1-Stimulus in der Behaltensphase ausgeschlossen werden konnten, wurde das Analysezeitfenster 200 ms nach dem Ende des Merkstimulus bei 2,4-2,9 s platziert.

Zur Berechnung der signifikanten Unterschiede der Spektralaktivität im Bedingungscontrast wurde, wie in Kapitel 3.3.2 beschrieben, eine clusterbasierte Permutationsanalyse angewandt (Maris & Oostenveld, 2007; Oostenveld et al., 2011). Hierfür wurde zunächst innerhalb der zuvor definierten Zeit- und Frequenzbereiche für jeden Sensor die gemittelte Power für jede Bedingung separat berechnet. Anschließend wurde wiederum die gemittelte Power eines jeden Sensors mittels t-Tests auf signifikante Bedingungsunterschiede getestet. Die Bestimmung der Cluster erfolgte wie zuvor anhand benachbarter signifikanter Sensoren. Zur Korrektur der multiplen statistischen Vergleiche (bezogen auf die 271 miteinander verglichenen Sensoren) wurden, wie bereits in der vorherigen Studie geschildert, die t-Werte eines jeden Clusters aufsummiert, wodurch man für jedes Cluster einen summierten t-Wert erhielt. Der summierte t-Wert eines jeden Clusters wurde anschließend gegen zufällig permutierte Versionen der Datensätze getestet (Monte-Carlo-Simulation, 5000 Permutationen, $p < 0,05$). Nur initiale Cluster, deren summierter t-Wert größer war als 95% der durch Permutation erhaltenen summierten t-Werte der zufällig ermittelten Cluster, galten als signifikant. Hierdurch konnte sicher gestellt, dass der signifikante Unterschied zwischen LAT und FREQ nur mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit kleiner 0,05 durch Zufall entstanden sein könnte.

Da für die Vorbereitungsphase drei unterschiedliche Analysezeitfenster gewählt wurden, musste das Alpha-Niveau ($p < 0,05$) zusätzlich einer Bonferroni-Korrektur unterzogen werden, um die Alphafehler-Kumulierung bei multiplen Paarvergleichen zu neutralisieren. Das Alpha-Niveau von 0,05 musste demnach durch 3 dividiert werden, woraus sich ein Bonferroni-korrigiertes Signifikanzniveau von 0,016 ergab. Für die Vorbereitungsphase musste somit jede Testung einen p-Wert $< 0,016$ erreichen, um als statistisch signifikant eingestuft zu werden. Wies der LAT - FREQ- Kontrast ein ausreichendes Signifikanzniveau auf, konnten die signifikanten Unterschiede im Frequenzbereich von 50-65 Hz als sogenannter Clusterplot dargestellt. Der Clusterplot stellt die signifikanten Bereiche in Form einer zweidimensionalen topographischen Karte auf der Sensorebene. Hierdurch wurde eine grobe Zuordnung der signifikanten Unterschiede zu den jeweiligen Hirnstrukturen ermöglicht.

Entsprechend der ersten Studie wurden Zeitverläufe für jede einzelne Bedingung erstellt, die die gemittelte Amplitude der neuronalen Aktivität über die signifikanten Sensoren eines Clusters darstellen. Somit konnten die oszillatorischen Aktivitätsänderungen im

Frequenzbereich von 50-65 Hz über alle Durchgangsphasen und für alle Bedingungen separat betrachtet werden.

4.3.2.2 Analyse des Gammabandes von 40-100 Hz ohne Vorannahmen

Eine andere Vorgehensweise zur Ermittlung statistischer Unterschiede im Bedingungs-kontrast wurde ohne eine hypothesengetriebene Eingrenzung des Gamma-Frequenzbereichs durchgeführt. Hierbei wurde ein weitreichender Gamma-Frequenzbereich von 40-100 Hz festgelegt. Ebenso wurde die Signifikanz-Analyse auf den kompletten Zeitbereich der Vorbereitungs- bzw. Behaltensphase angewandt, ohne diesen wie zuvor auf ein 500 ms langes Analysezeitfenster zu beschränken. Um sicher zu stellen, dass nur die auditorischen Aktivitäten analysiert wurden, mussten die ersten 500 ms der Vorbereitungsphase aufgrund des möglicherweise interferierenden visuellen Hinweisreizes von den Analysen ausgeschlossen werden. Die Statistik wurde folglich auf die Zeitbereiche von 0,5-2 s für die Vorbereitungsphase und 2,2-3 s für die Behaltensphase angewandt. Zur Ermittlung der signifikanten Unterschiede wurde ebenfalls ein t-Test für abhängige Stichproben angewendet, der die signifikanten Unterschiede der induzierten Aktivitäten zwischen zwei Bedingungen ermitteln sollte (siehe Kapitel 4.3.2). Diese Berechnung wurde für alle MEG-Sensoren für jeden Zeitpunkt des ausgewählten Zeitfensters sowie für jeden Frequenzbin von 40-100 Hz durchgeführt. Die hierdurch ermittelten signifikanten Bereiche benachbarter Zeitpunkte, Frequenzen und Sensoren wurden als Cluster definiert. Zur Korrektur der multiplen Vergleiche (Sensoren, Frequenzbins, Zeitpunkte), wurde wie bereits in Kapitel 4.3.2.1 geschildert eine clusterbasierte Permutationsanalyse angewandt (Maris & Oostenveld, 2007; Oostenveld et al., 2011), die unter Anwendung derselben Parameter (Monte-Carlo-Simulation, 5000 Permutationen, $p < 0,05$) durchgeführt wurde. In der hypothesengetriebenen Analyse erhielt man allerdings für jeden dem Cluster zugehörigen Sensor nur einen t-Wert, da zuvor über den vordefinierten Frequenz- und Zeitbereich gemittelt wurde. Im Gegensatz dazu wurde bei der Analyse ohne Vorannahme nicht über den Frequenz- oder Zeitbereich gemittelt, weshalb für jede Kombination aus Sensor, Frequenzbin und Zeitpunkt ein t-Wert ermittelt wurde. Folglich erhielt man für jeden Sensor eine Vielzahl von t-Werten, die aufsummiert über alle dem Cluster zugehörigen Sensoren/Frequenzbins/Zeitpunkte den summierten t-Wert bildeten. Anschließend wurde wie in Kapitel 4.3.2.1 beschrieben der summierte t-Wert des initialen Clusters gegen 5000 zufällig permutierte Versionen der Datensätze getestet. Um als signifikant zu gelten, musste der summierte t-Wert des initialen Clusters wiederum größer sein als 95% der durch Permutation erhaltenen summierten t-Werte der größten zufälligen Cluster. Anschließend konnten für jeden der Sensoren (271 intakte Kanäle) die t-Werte in Form einer Zeit-Frequenz-Repräsentation abgebildet werden. Hierbei wurden nur die signifikanten Zeit-Frequenz-Bereiche farblich hervorgehoben. Ordnet man die statistischen Zeit-Frequenz-Repräsentationen gemäß der MEG-Sensorverteilung an, erhält man einen sogenannten Multiplot (Abbildung 4.10).

Die Signifikanz-Analyse mittels unterschiedlicher Vorgehensweisen (mit oder ohne konkrete Vorannahmen) wird im Ergebnisteil getrennt aufgeführt. Beide Vorgehensweisen haben ihre Vor- und Nachteile, die in der Diskussion (Kapitel 4.5.2) näher beleuchtet werden.

4.3.3 Zeit-Frequenz-Analysen auf der Quellenebene

Die Analyse der neuronalen Quellen, die den spektralen Aktivitäten der Sensorebene zugrunde liegen, wurde gemäß der ersten Studie mit Hilfe von „beamforming“-Techniken innerhalb von zuvor definierten Frequenzbereichen durchgeführt (siehe Kapitel 3.4.2). Zur Berechnung der Quellenaktivitäten wurde ebenfalls die *Dynamical Imaging of Coherent Sources (DICS)*-Methode verwendet.

Abhängig von der verwendeten Vorgehensweise bei der Zeit-Frequenz-Analyse des Sensor-Levels wurden unterschiedliche Frequenzbereiche des Gammabandes mittels DICS-beamforming untersucht. Die Quellenanalyse wurde demzufolge auf den Frequenzbereich von 50-65 Hz (Analyse mit Vorannahmen) und 40-100 Hz (Analyse ohne Vorannahmen) angewendet. Die Berechnung der Quellenaktivitäten verlief ansonsten wie in der ersten Studie beschrieben (Kapitel 3.3.3).

4.4 Ergebnisse

4.4.1 Verhaltensdaten

Die Betrachtung der Verhaltensdaten ließ keine Beurteilung der Verhaltensleistungen im eigentlichen Sinne zu, da durch die Anpassung der akustischen Stimuli eine Manipulation der Performanz ausgeübt wurde. Vielmehr ließ sich aus den Verhaltensdaten ableiten, wie gut die Schwierigkeiten für die drei aktiven Aufgaben (LAT, FREQ und BEIDES) angeglichen werden konnten. Abbildung 4.2 zeigt die Performanz der einzelnen Probanden, die für alle drei Aufgaben oberhalb von 70 % lag. Es wird deutlich, dass trotz der manuellen Anpassung der Stimuli die Aufgabenpräferenzen der einzelnen Probanden nicht vollends unterbunden werden konnten. Dies resultierte für einige Probanden in variablen Verhaltensleistungen innerhalb der unterschiedlichen Aufgaben, die zwischen 70 und 100 % teilweise stark schwankten. Mittels Fragebögen, die unter anderem eine Beurteilung der Aufgabenschwierigkeit erforderten, konnte ein Zusammenhang zwischen aufgabenbezogenen Performanzunterschieden und individuellen Aufgabenpräferenzen bestätigt werden (siehe Anhang: 8.2.9).

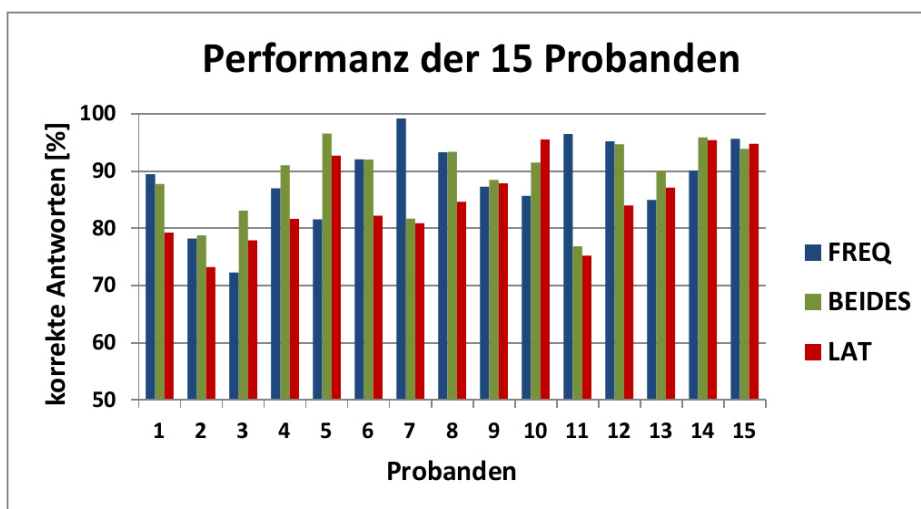


Abbildung 4.2: Verhaltensdaten der Versuchspersonen für jede der 3 aktiven Bedingungen

Das Balkendiagramm zeigt für jeden Probanden die Verhaltensleistung, bzw. die korrekten Antworten in Prozent, für die 3 aktiven Bedingungen. In blau ist die Frequenz (FREQ)-, in grün die „Beides“- und in rot die Lateralisationsaufgabe (LAT) dargestellt.

Abbildung 4.3 zeigt die durchschnittliche Performanz der 15 Probanden, die für die unterschiedlichen Aufgaben ein ähnliches Leistungsniveau zwischen ~84-89 % aufwiesen. Im Einzelnen zeigten sich in der LAT, FREQ und „Beides“-Aufgabe eine durchschnittliche Performanz von 84,8 % (SD $\pm 7,3$ %), 88,6 % (SD $\pm 7,4$ %) und 89,1 % (SD $\pm 6,2$). Der statistische Vergleich der durchschnittlichen Performanz der LAT und FREQ sowie der FREQ und der

„Beides“-Aufgabe zeigte keine signifikanten Unterschiede ($p=0,16$ bzw. $p=0,84$). Allerdings ergab der statistische Vergleich der LAT und „Beides“-Aufgabe einen signifikanten Unterschied ($p=0,0027$). Dieser Bedingungskontrast wurde infolgedessen von den weiteren Analysen ausgeschlossen, da sich die Schwierigkeitsdifferenzen auch im Vergleich der neuronalen Aktivitäten widerspiegeln könnten.

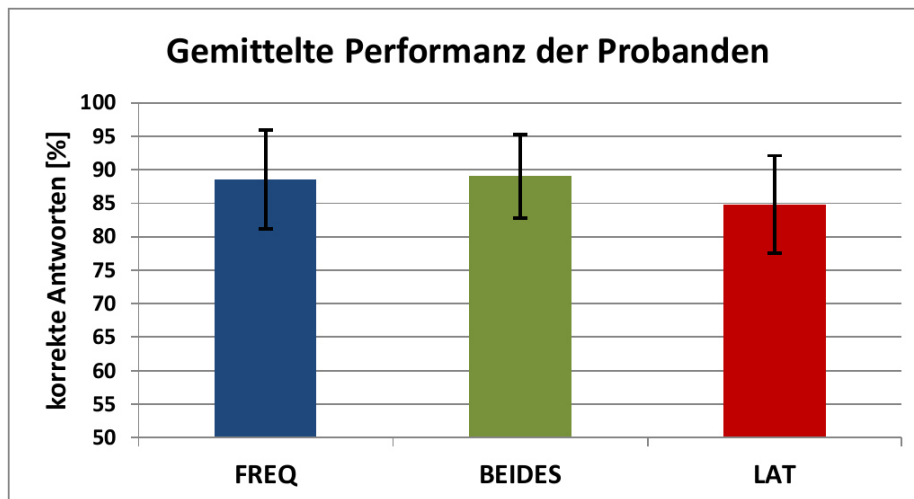


Abbildung 4.3: Gemittelte Performanz der 3 aktiven Bedingungen

Das Balkendiagramm zeigt die durchschnittliche Performanz (mit Standardabweichungen) der 15 Probanden für die 3 aktiven Aufgaben: Frequenzaufgabe (FREQ), „Beides“-Aufgabe (BEIDES), Lateralisationsaufgabe (LAT).

4.4.2 Zeit-Frequenz-Analysen auf der Sensorebene

Die Analysen der MEG-Messungen zeigten für den Vergleich der Lateralisationsaufgabe (LAT) mit der Frequenzaufgabe (FREQ), im Folgenden als LAT - FREQ- Kontrast bezeichnet, eine erhöhte GBA während der Vorbereitungs- und Behaltensphase. Im Gegensatz zur ersten Studie konnte ein signifikanter Unterschied im direkten Vergleich zwischen LAT und FREQ ermittelt werden, weshalb im Folgenden der LAT - PASS- und FREQ - PASS-Kontrast nicht weiter betrachtet wurde. Ein Kontrast mit der „Beides“-Aufgabe wurde nicht berechnet, da im Vergleich der durchschnittlichen Performanz von LAT und „Beides“-Aufgabe ein signifikanter Unterschied festgestellt wurde (für Details siehe Kapitel 4.5.1). Die Analyse des LAT - FREQ- Kontrasts wies weder im Alpha- noch im Betaband einen signifikanten Unterschied auf, weshalb im Folgenden nur über das Gammaband berichtet wird.

Die Analyse des LAT - FREQ- Kontrast wurde mittels zwei unterschiedlicher Verfahren durchgeführt. Zum einen wurde mittels hypothesengetriebener Vorannahmen ein definierter Frequenzbereich von 50-65 Hz festgelegt, zum anderen wurde ohne konkrete Vorannahmen das Gammaband von 40-100 Hz betrachtet. Die Ergebnisse beider Vorgehensweisen werden in Kapitel 4.4.2.1 und 4.4.2.2 separat erläutert.

4.4.2.1 Analyse des Gammabandes von 50-65 Hz - hypothesengetriebene Analyse

Ergebnisse der Vorbereitungsphase auf der Sensorebene:

Die clusterbasierten Permutationsanalysen wurden im zuvor festgelegten Frequenzbereich von 50-65 Hz für drei unterschiedliche Analysezeitfenster (0,5-1 s; 0,8-1,3 s und 1-1,5 s) innerhalb der Vorbereitungsphase durchgeführt. Von den drei untersuchten Analysezeitfenstern zeigte nur das Mittlere (0,8-1,3 s) einen signifikanten Unterschied ($p=0,013$) für den LAT - FREQ- Kontrast. LAT zeigte dabei im Vergleich zu FREQ eine signifikant erhöhte GBA im Frequenzbereich von 50-65 Hz. Die topographische Darstellung in Abbildung 4.4 A zeigt die signifikanten Unterschiede des LAT - FREQ- Kontrasts in Form eines Clusterplots, bei dem die t-Werte farbcodiert aufgetragen sind. Positive t-Werte sind durch warme Farben gekennzeichnet und stehen für eine höhere GBA für LAT im Vergleich zu FREQ. Negative t-Werte sind durch kalte Farben symbolisiert und kennzeichnen eine höhere GBA für FREQ im Vergleich zu LAT. Die signifikant erhöhte GBA für LAT zeigte sich über rechts präfrontalen Kortexregionen (positiver Cluster) und war bereits in der Vorbereitungsphase vor der Darbietung des Merkstimulus zu verzeichnen. Ein negativer Cluster, der eine signifikant erhöhte GBA für FREQ symbolisieren würde, konnte hingegen nicht ermittelt werden. In Abbildung 4.4 B wurden ausschließlich für die signifikanten Sensoren des positiven Clusters die Differenzen der Spektralamplituden berechnet. Die resultierende Zeit-Frequenz-Repräsentation verdeutlicht, dass die signifikanten Unterschiede des LAT - FREQ- Kontrasts auf ein ca. 500 ms langes Zeitfenster (0,8-1,3 s) innerhalb der Vorbereitungsphase begrenzt waren. Für ein zeitlich begrenztes Auftreten sprach auch die Beobachtung, dass in beiden anderen Analysezeitfenstern (0,5-1 s und 1-1,5 s) kein signifikanter Unterschied im LAT - FREQ- Kontrasts nachgewiesen werden konnte. Ebenso ließ sich außerhalb des analysierten Frequenzbereichs (unterhalb von 50 Hz bzw. oberhalb von 65 Hz) keine erhöhte Amplitudendifferenz erkennen (siehe eingezeichnetes Rechteck in Abbildung 4.4 B).

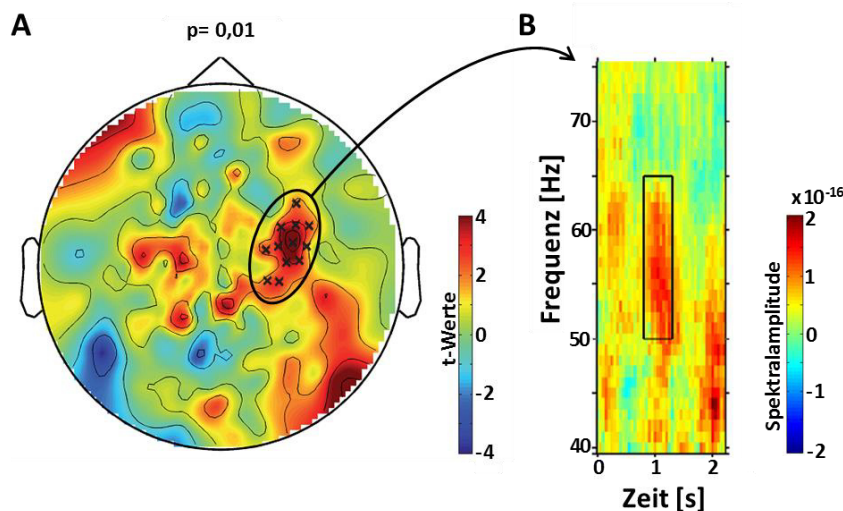


Abbildung 4.4: LAT - FREQ- Kontrast für die Vorbereitungsphase (0,8-1,3s) bei 50-65 Hz

In **A**) ist die topographische Verteilung der Oberflächenaktivitäten des LAT - FREQ- Kontrasts in Form von t-Werten abgebildet. Die Kreuze (x) kennzeichnen die Sensoren, an denen ein signifikanter Unterschied im Frequenzbereich von 50-65 Hz ermittelt werden konnte. Im Zeitbereich von 0,8-1,3 s konnte eine signifikant erhöhte GBA für die LAT über rechts präfrontalen Regionen registriert werden. Die Zeit-Frequenz-Repräsentation in **B**) zeigt die Differenz der Spektralampplituden der LAT und FREQ für die Sensoren des präfrontalen Clusters im Zeitbereich von 0-2,2 s (Vorbereitungsphase und S1).

Abbildung 4.5 A zeigt den Zeitverlauf der gemittelten Gamma-Amplitude für die signifikanten Sensoren des LAT - FREQ- Kontrasts. In den ersten 500 ms bzw. während der Präsentation des visuellen Hinweisreizes zeigten beide Bedingungen einen Abfall der Amplitude. Diesem Abfall folgte in LAT ein Anstieg, der bei 1,3 s sein Maximum erreichte und danach wieder von einem Abfall auf das vorherige Niveau gefolgt war. In der FREQ konnte ein gegensätzlicher Verlauf der gemittelten Gamma-Amplitude verzeichnet werden, der bei ungefähr 1,1 s sein Minimum erreichte und danach wieder steil anstieg, bis das vorherige Niveau erreicht war. Ab 1,5 s stieg die gemittelte Amplitude beider Bedingungen annähernd parallel an, bis das Ende des Merkstimulus (S1) erreicht wurde. Anschließend zeigte sich in der Behaltensphase eine ähnliche Separierung der Kurven wie zuvor in der Vorbereitungsphase (bei 0,8-1,3 s). Allerdings waren der Anstieg für LAT und der Abfall für FREQ weniger stark ausgeprägt als zuvor. Zum Ende der Behaltensphase zeigten beide Bedingungen wiederum einen parallelen Kurvenverlauf, der durch einen Amplitudenanstieg gekennzeichnet war. Dieser hielt bis zum Ende des Teststimulus (S2) an und fiel danach wieder ab. Insgesamt konnte für LAT über alle Durchgangsphasen eine höhere Amplitude verglichen mit FREQ beobachtet werden.

Die Kontraste von LAT oder FREQ mit der „Beides“-Aufgabe wurden aufgrund signifikanter Performanzunterschiede im Vergleich von LAT und „Beides“-Aufgabe nicht untersucht. Um

jedoch einen groben Überblick über alle Bedingungen zu geben, wurde in Abbildung 4.5 B der Zeitverlauf der gemittelten Amplitude von LAT und FREQ um die „Beides“-Aufgabe und die passive Kontrollbedingung ergänzt. Die Gamma-Amplitude während der passiven Kontrollbedingung zeigte zu Beginn der Vorbereitungsphase einen ähnlichen Verlauf wie FREQ. Ungefähr 500 ms vor Beginn des S1 war ein Anstieg zu verzeichnen, der nach dem S1 abfiel und zum Ende der Behaltensphase ein Plateau erreichte, das bis in die Antwortphase anhielt. Die gemittelte Amplitude der „Beides“-Aufgabe verlief hingegen parallel zur gemittelten Amplitude von LAT, und wich lediglich während des S1 durch einen kurzen Aktivitätsabfall von diesem Verlauf ab. Insgesamt lag das Aktivitätsniveau der „Beides“-Aufgabe in etwa zwischen LAT und FREQ. Die passive Kontrollbedingung zeigte hingegen ab der Mitte der Vorbereitungsphase einen von den aktiven Bedingungen unabhängigen Aktivitätsverlauf.

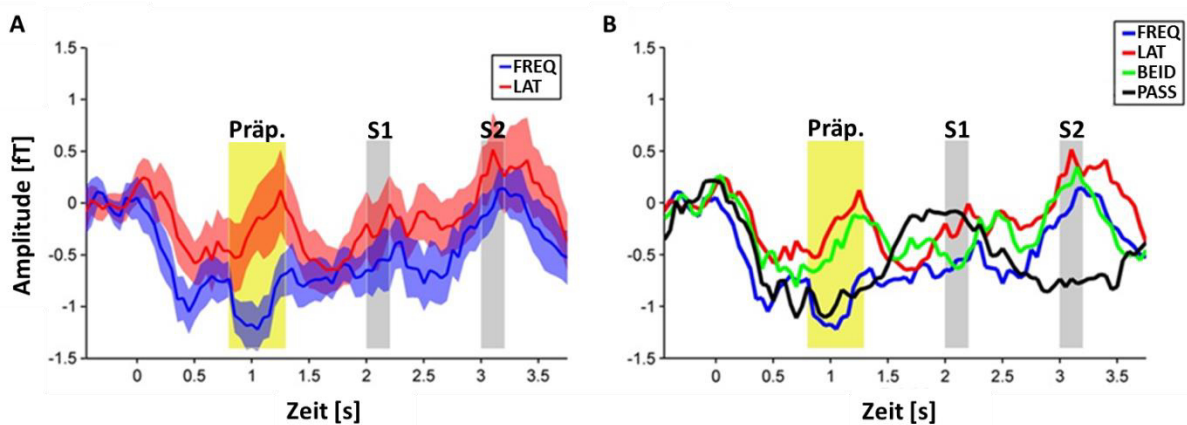


Abbildung 4.5: Zeitverlauf der gemittelten Amplitude (50-65 Hz) des präfrontalen Clusters bei 0,8-1,3 s

In **A)** und **B)** ist der Zeitverlauf der gemittelten Amplitude aller signifikanten Sensoren des rechten präfrontalen Clusters der Vorbereitungsphase abgebildet. **A)** zeigt den Verlauf von LAT (rot) und FREQ (blau) über alle Durchgangsphasen, wobei der Standardfehler durch hellrot bzw. hellblau schattierte Bereiche aufgetragen ist. Zur zeitlichen Orientierung ist der Merk(S1)- und Teststimulus (S2) sowie das untersuchte Zeitintervall (0,8-1,3 s) in der präparatorischen Phase (Präp.) eingezeichnet. In **B)** ist zusätzlich die „Beides“-Bedingung (BEID) in grün und die passive Kontrollbedingung (PASS) in schwarz eingezeichnet. Der Standardfehler ist zugunsten der Übersichtlichkeit nicht eingezeichnet.

Ergebnisse der Behaltensphase auf der Sensorebene:

In der Behaltensphase von 2,4-2,9 s ließen sich zwei Kortextbereiche ermitteln, die einen signifikanten Unterschied im LAT - FREQ- Kontrast bei 50-65 Hz aufwiesen (Abbildung 4.6 & Abbildung 4.8). Die topographische Darstellung zeigte ähnlich wie in der Vorbereitungsphase über rechts präfrontalen Regionen eine signifikant erhöhte GBA für LAT mit einem p-Wert von 0,038 (Abbildung 4.6 A). Zusätzlich zeigte sich eine erhöhte GBA über großen Bereichen des posterioren Parietalkortex, die mit einem p-Wert von 0,005 den zweiten positiven Cluster bildete (Abbildung 4.8 A). Für die signifikanten Sensoren beider Cluster wurde analog

zur Vorbereitungsphase die Differenz der Spektralamplituden als Zeit-Frequenz-Repräsentation und der Zeitverlauf der einzelnen Bedingungen über alle Durchgangphasen berechnet (Abbildung 4.7 & Abbildung 4.9).

In Abbildung 4.6 B ist Differenz der Spektralamplituden zwischen LAT und FREQ für die signifikanten Sensoren des rechts präfrontalen Clusters abgebildet. Die Zeit-Frequenz-Repräsentation der Amplitudendifferenzen zeigte während der Behaltensphase eine erhöhte Aktivität im Frequenzbereich von 50-65 Hz für LAT. Diese begann bei ungefähr 2,4 s und zog sich bis zum Ende des Teststimulus (S2).

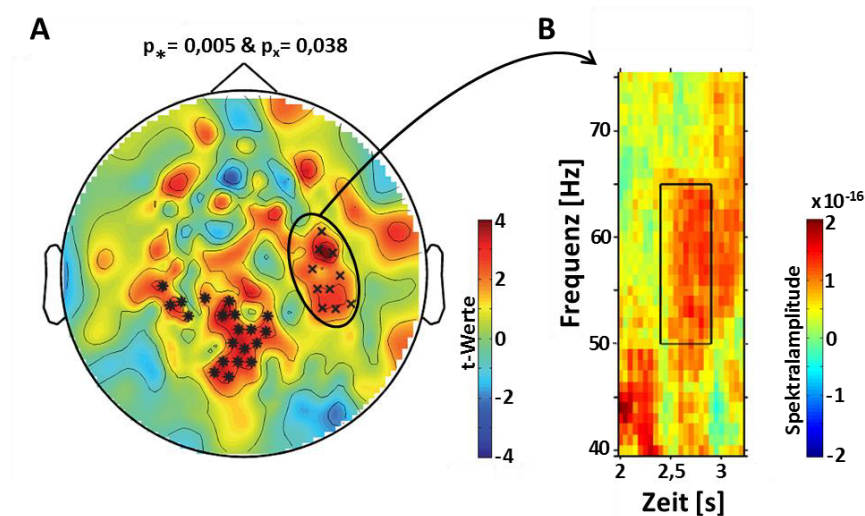


Abbildung 4.6: LAT - FREQ- Kontrast für die Behaltensphase (2,4-2,9 s) bei 50-65 Hz – präfrontaler Cluster

In **A**) ist die topographische Verteilung der Oberflächenaktivitäten des LAT - FREQ- Kontrast in Form von t-Werten abgebildet. Die Sterne (*) und Kreuze (x) kennzeichnen die Sensoren, an denen ein signifikanter Unterschied ermittelt werden konnte. Der Fokus lag hierbei auf dem rechts präfrontalen Cluster (x), der für LAT eine signifikant erhöhte GBA im Zeitbereich von 2,4-2,9 s aufwies ($p_x = 0,038$). Die Zeit-Frequenz-Repräsentation in **B**) zeigt die Differenz der Spektralamplituden zwischen LAT und FREQ für die Sensoren des präfrontalen Clusters über einen Zeitbereich von 2-3,5 s (S1+Behaltensphase+S2+Antwortphase).

In Abbildung 4.7 ist der Zeitverlauf der gemittelten Amplitude der signifikanten Sensoren des präfrontalen Clusters der Behaltensphase dargestellt. Die große Ähnlichkeit zu dem zuvor gezeigten Zeitverlauf in Abbildung 4.5 ist durch den gegensätzlichen Kurvenverlauf von LAT und FREQ während den Zeitbereichen von 0,8-1,3 s und 2,4-2,9 s gekennzeichnet.

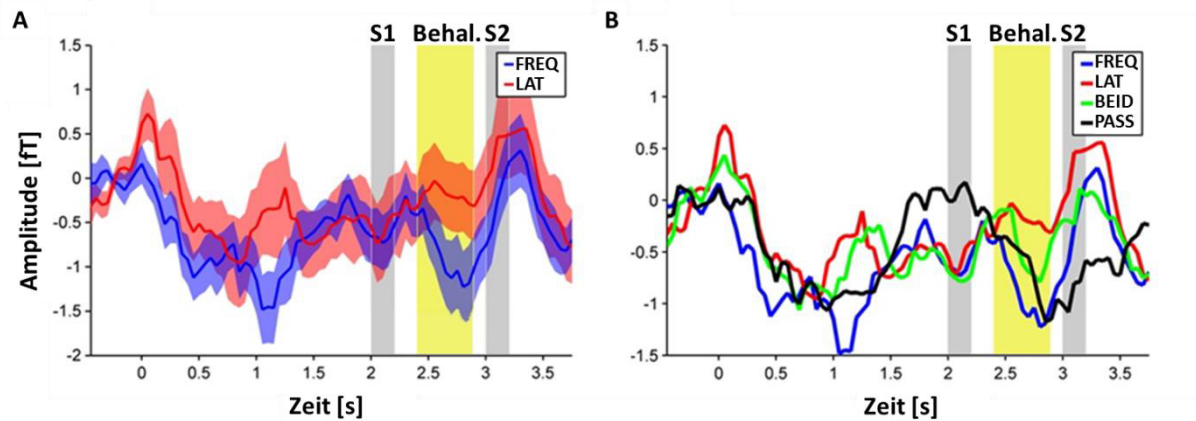


Abbildung 4.7: Zeitverlauf der gemittelten Amplitude (50-65 Hz) des präfrontalen Clusters bei 2,4-2,9 s

In **A**) und **B**) ist der Zeitverlauf der gemittelten Amplitude aller signifikanten Sensoren des rechten präfrontalen Clusters der Behaltensphase abgebildet. **A**) zeigt den Verlauf für LAT (rot) und FREQ (blau) über alle Durchgangsphasen, wobei der Standardfehler entsprechend durch hellrot bzw hellblau schattierte Bereiche abgetragen ist. Zur zeitlichen Orientierung sind der Merk (S1)- und Teststimulus (S2) sowie das untersuchte Zeitintervall (2,4-2,9 s) in der Behaltensphase (Behal.) eingezeichnet. In **B**) ist zusätzlich die „Beides“-Bedingung (BEID) in grün und die passive Kontrollbeding (PASS) in schwarz eingezeichnet. Der Standardfehler ist zugunsten der Übersichtlichkeit nicht eingezeichnet.

Der zweite Cluster des LAT - FREQ- Kontrasts der Behaltensphase befand sich über zentralen Regionen des posterioren Parietalkortex und trat großflächiger als die rechts präfrontalen Cluster auf (Abbildung 4.8). Die Differenz der Spektralamplituden zwischen LAT und FREQ für die Sensoren des zentroparietalen Clusters ist in Abbildung 4.8 B dargestellt. Die Zeit-Frequenz-Repräsentation der Amplitudendifferenzen zeigte während der Behaltensphase eine erhöhte Aktivität, die nicht nur in den zuvor vermuteten Zeit- und Frequenzbereichen (2,4-2,9 s und 50-65 Hz) deutlich wurde, sondern bereits ab 2,3 s sichtbar war und bis in den Frequenzbereich von 75 Hz reichte.

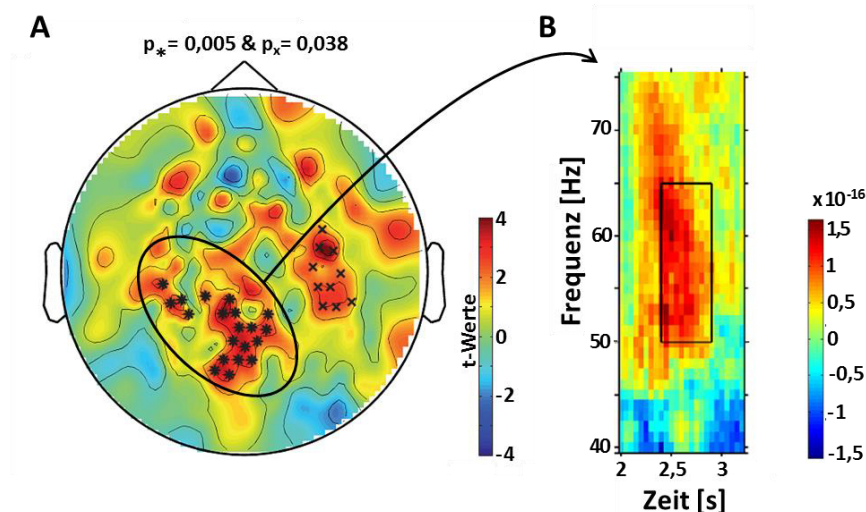


Abbildung 4.8: LAT - FREQ- Kontrast für die Behaltensphase (2,4-2,9 s) bei 50-65 Hz – zentroparietaler Cluster

In **A**) ist die topographische Verteilung der Oberflächenaktivitäten des LAT - FREQ- Kontrast in Form von t-Werten abgebildet. Die Sterne (*) und Kreuze (x) kennzeichnen die Sensoren, an denen ein signifikanter Unterschied ermittelt werden konnte. Der Fokus lag hierbei auf dem zentroparietalen Cluster (*), der für LAT eine signifikant erhöhte GBA im Zeitbereich von 2,4-2,9 s aufwies ($p_{*} = 0,005$). Die Zeit-Frequenz-Repräsentation in **B**) zeigt die Differenz der Spektralamplituden zwischen LAT und FREQ für die Sensoren des zentroparietalen Clusters über einen Zeitbereich von 2-3,5 s (S1+Behaltensphase+S2+Antwortphase).

Die Zeitverläufe der signifikanten Sensoren des zentroparietalen Clusters zeigten in den ersten 500 ms der Vorbereitungsphase einen steilen Anstieg der gemittelten Amplitude (Abbildung 4.9 A und B). Dies war für alle Bedingungen zu verzeichnen, wobei die passive Kontrollbedingung den schwächsten Anstieg verglichen mit den aktiven Bedingungen aufwies (Abbildung 4.9 B). LAT und FREQ zeigten zum Ende der Vorbereitungsphase bei 1,5-2 s wiederholt einen gegensätzlichen Verlauf, der sich in der Behaltensphase von 2,4-2,9 s ebenfalls zeigte. Der Amplitudenverlauf der „Beides“-Bedingung war durch ein Aktivitätsniveau gekennzeichnet, das in etwa zwischen dem von LAT und FREQ lag. Die passive Kontrollbedingung zeigte wie auch schon bei den zuvor erwähnten Zeitverläufen einen Abfall nach S1, der bis zum Ende von S2 anhielt. Insgesamt zeigte LAT über alle Durchgangsphasen eine höhere Amplitude als FREQ. Wie in der Vorbereitungsphase fand man auch in der Behaltensphase keinen Cluster, der eine signifikant erhöhte Aktivität für FREQ zeigte.

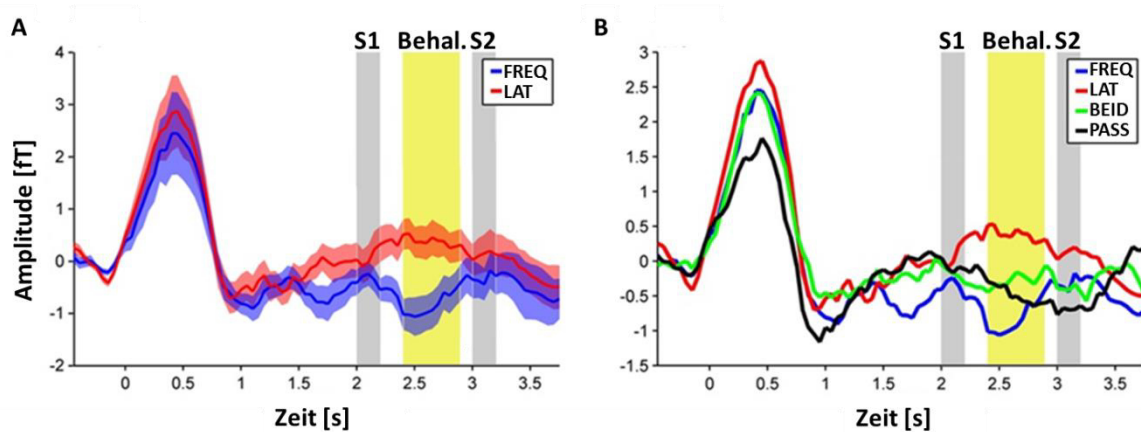


Abbildung 4.9: Zeitverlauf der gemittelten Amplitude (50-65 Hz) des zentroparietalen Clusters bei 2,4-2,9 s

In **A)** und **B)** ist der Zeitverlauf der gemittelten Amplitude aller signifikanten Sensoren des zentroparietalen Clusters der Behaltensphase abgebildet. **A)** zeigt den Verlauf für LAT (rot) und FREQ (blau) über alle Durchgangsphasen, wobei der Standardfehler entsprechend durch hellrot bzw hellblau schattierte Bereiche abgetragen ist. Zur zeitlichen Orientierung sind der Merk (S1)- und Teststimulus (S2) sowie das untersuchte Zeitintervall (2,4-2,9 s) in der Behaltensphase (Behal.) eingezeichnet. In **B)** ist zusätzlich die „Beides“-Bedingung (BEID) in grün und die passive Kontrollbeding (PASS) in schwarz eingezeichnet. Der Standardfehler ist zugunsten der Übersichtlichkeit nicht eingezeichnet.

4.4.2.2 Analyse des Gammabandes von 40-100 Hz - ohne konkrete Vorannahmen

In einem zweiten Analyseansatz wurde der LAT - FREQ- Kontrast ohne konkrete Vorannahmen untersucht. Hierbei wurde der Frequenzbereich von 40-100 Hz und das komplette Zeitintervall der Vorbereitungs- (abzüglich der Hinweisreiz-Darbietung von 0,5-2 s) und Behaltensphase (2.2-3 s) verwendet. Analog wurde dies auch für das komplette Alphaband von 8-14 Hz und für das Betaband von 14-30 Hz durchgeführt, die jedoch beide keine signifikanten Effekte aufwiesen. Im Gammaband von 40-100 Hz konnten signifikante Unterschiede im LAT - FREQ- Kontrast ermittelt werden, die im Folgenden genauer geschildert werden.

Ergebnisse der Vorbereitungsphase auf der Sensorebene

In Abbildung 4.10 sind die Zeit-Frequenz-Repräsentationen jedes einzelnen MEG-Sensors in Form eines Multiplots dargestellt. Im dargestellten LAT – FREQ-Kontrast konnte allerdings nur ein Cluster ermittelt werden, der signifikante positive Differenzen (LAT>FREQ) bzw. eine signifikant erhöhte GBA für LAT im Vergleich zu FREQ aufwies (Abbildung 4.10). Eine signifikante erhöhte GBA für FREQ im Vergleich zu LAT konnte wie zuvor in der hypothesengeleiteten Analyse nicht ermittelt werden. Um die signifikanten t-Werte der entsprechenden Zeit-Frequenz-Bereiche innerhalb der signifikanten Sensoren besser sichtbar zu machen, wurde in der Multiplot-Darstellung eine farbcodierte Maskierung zur Hervorhebung signifikanter Effekte verwendet. Demnach wurden einzig die signifikanten Zeit-Frequenz-Bereiche derjenigen Sensoren farblich hervorgehoben, die eine signifikant erhöhte GBA für LAT aufwiesen. Die rot markierten Bereiche kennzeichneten demnach die signifikanten positiven Differenzen im LAT – FREQ-Kontrast, wobei die nicht signifikanten Zeit-Frequenz-Bereiche schwarz dargestellt wurden. Analog zur ersten Vorgehensweise konnte auch für den Frequenzbereich von 40-100 Hz eine erhöhte GBA in präfrontalen Regionen in der Vorbereitungsphase gefunden werden. Zusätzlich offenbarten sich signifikante Unterschiede in posterior-temporalen Bereichen der rechten Hemisphäre, die für den Frequenzbereich von 50-65 Hz nicht ermittelt werden konnten. Zudem zeigten sich leichte Variationen der signifikanten Zeit-Frequenz-Bereiche zwischen den einzelnen Sensoren.

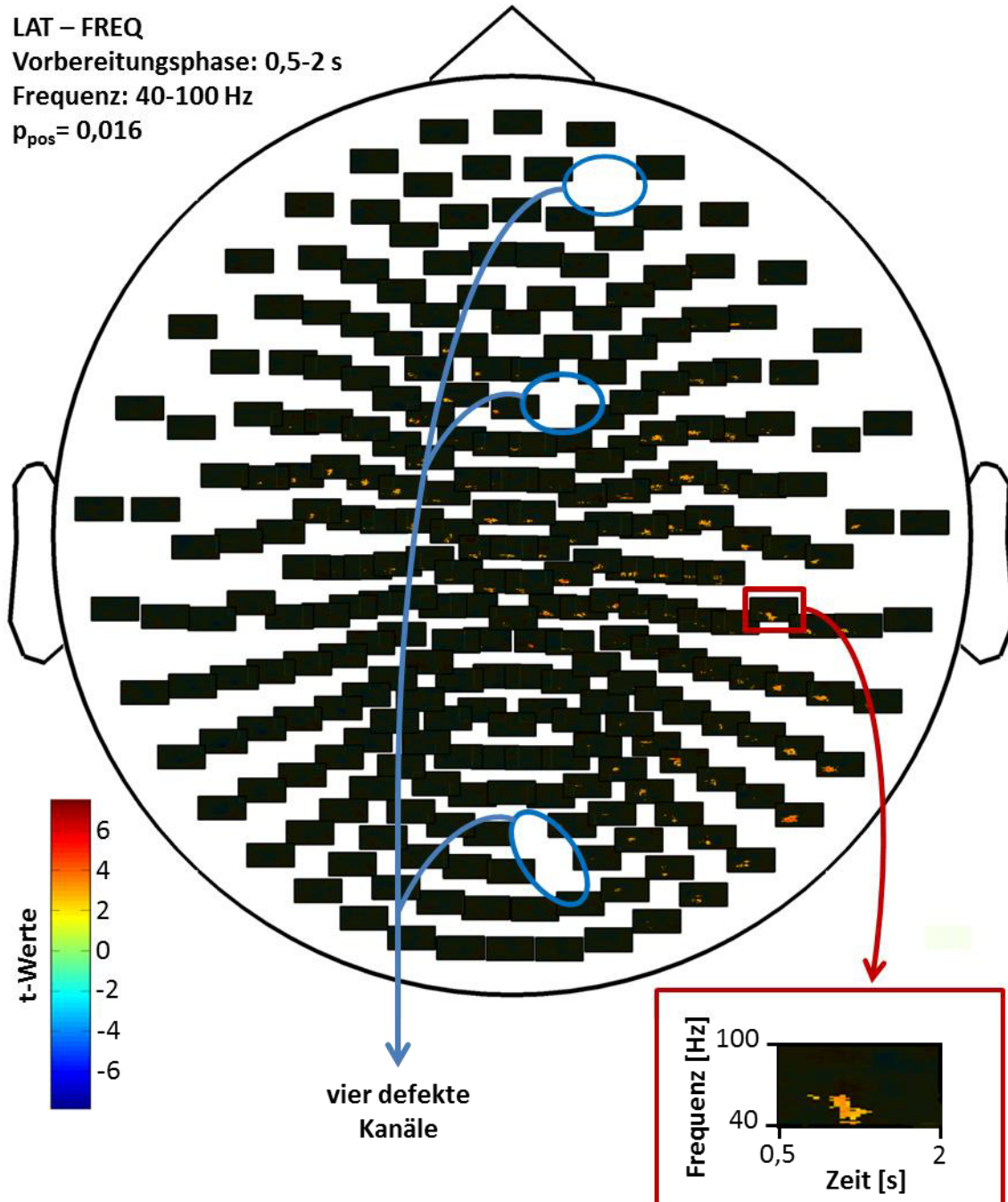


Abbildung 4.10: LAT - FREQ- Kontrast des Frequenzbereichs während der Vorbereitungsphase

Der Multiplot zeigt für jeden der 271 Sensoren den signifikanten Unterschied zwischen der LAT und FREQ in Form von t-Werten in einer Zeit-Frequenz-Repräsentation. Die blauen Kreise zeigen die Positionen der 4 defekten Sensoren, die von den Analysen ausgeschlossen wurden. Im roten Rechteck wurde eine Zeit-Frequenz-Repräsentation vergrößert dargestellt, um die Verteilung der signifikanten t-Werte besser sichtbar zu machen.

Alle Sensoren, die einen signifikanten Unterschied im LAT – FREQ-Kontrast aufwiesen, wurden markiert (Abbildung 4.11 A) und deren Werte anschließend aufsummiert, um einen einheitlichen Zeit-Frequenz-Bereich über alle signifikanten Sensoren zu ermitteln. Hierdurch konnte die Häufigkeit, mit der die signifikanten Zeit-Frequenzbereiche gefunden wurden, bestimmt werden (Abbildung 4.11 B). Blaue Bereiche symbolisieren die Zeit-Frequenz-Werte, in denen keine signifikanten Aktivitätsunterschiede zwischen LAT und FREQ auftraten, rote Bereiche markieren hingegen die Zeit-Frequenzbereiche, an denen am häufigsten eine Signifikanz festzustellen war. Hierdurch konnte ein maximaler und minimaler Zeit- sowie Frequenzwert bestimmt werden, der durch die niedrigste und höchste Anzahl signifikanter Sensoren definiert war. Die signifikanten Unterschiede umfassten in der Vorbereitungsphase den Frequenzbereich von 40-76 Hz sowie den Zeitbereich von 0,5-1,5 s.

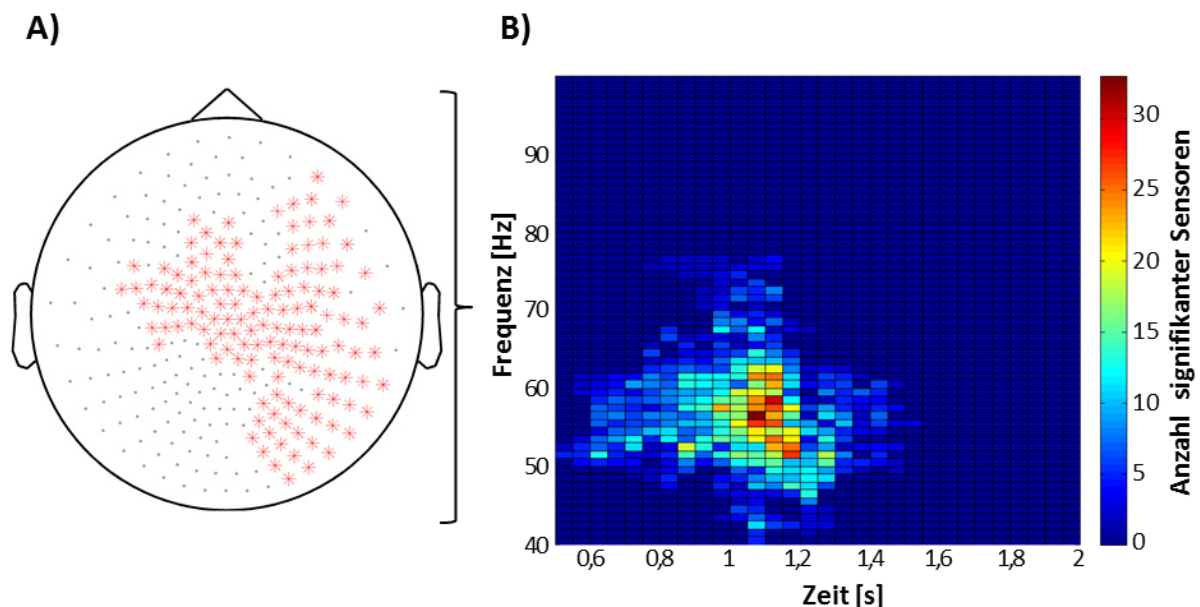


Abbildung 4.11: Mittelung über alle signifikanten Sensoren der Vorbereitungsphase (0,5-2 s)

A) Die grauen Punkte auf der Karte symbolisieren die Verteilung der 275 MEG-Sensoren, wobei die roten Sterne die signifikanten Sensoren des LAT - FREQ- Kontrasts der Vorbereitungsphase (0,5-2 s) kennzeichnen ($p=0,016$). **B)** Die Zeit-Frequenz-Darstellung zeigt, an wievielen Sensoren ein signifikanter Unterschied im Frequenzbereich von 40-100 Hz während der Vorbereitungsphase gefunden wurde.

Die minimalen und maximalen Zeit- und Frequenz-Werte traten im Vergleich zur hypothesengeleiteten Analyse in breiter ausgedehnten Zeit- und Frequenzbereichen auf. Dies war darauf zurückzuführen, dass durch die Mittelung über alle signifikanten Sensoren auch jene Zeit-Frequenz-Werte miteinbezogen wurden, die lediglich in einem einzigen Sensor signifikant waren. Visuell betrachtet ließen sich jedoch in Abbildung 4.11 B ebenfalls die stärksten Effekte auf einen Zeit-Frequenzbereich von $\sim 50-65$ Hz sowie $\sim 0,8-1,3$ s eingrenzen.

Ergebnisse der Behaltensphase auf der Sensorebene

Der Multiplot in Abbildung 4.12 zeigt die Zeit-Frequenz-Repräsentation der einzelnen Sensoren im LAT – FREQ-Kontrast während der Behaltensphase. Signifikant erhöhte GBA für LAT wurde über posterior-parietalen Bereichen und über links temporalen Regionen gefunden.

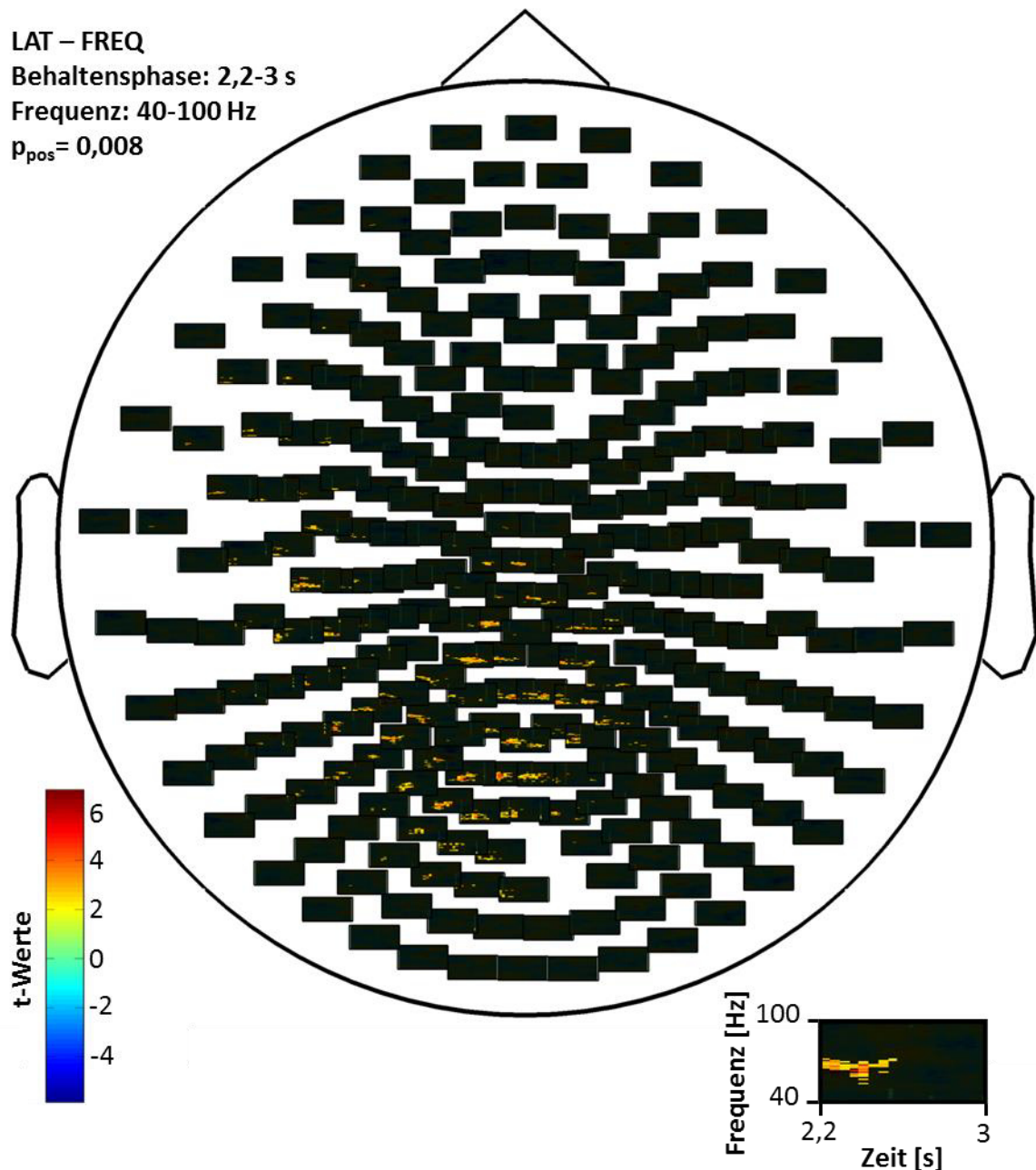


Abbildung 4.12: LAT - FREQ- Kontrast des Frequenzbereichs während der Behaltensphase

Jeder der 271 Sensoren des Multiplots wurde auf signifikante Unterschiede zwischen LAT und FREQ getestet. Die Zeit-Frequenz-Repräsentation eines jeden Sensors ist in Form von t-Werten dargestellt und umfasst einen Frequenzbereich von 40-100 Hz sowie einen Zeitbereich von 2,2-3 s. Die gelb-roten Farben kennzeichnen die Zeit-Frequenzbereiche, in denen LAT eine signifikant erhöhte Aktivität gegenüber FREQ aufwies.

Zur Ermittlung eines einheitlichen signifikanten Zeit-Frequenz-Bereichs wurden wie bereits bei der Vorbereitungsphase alle Sensoren, die während der Behaltensphase einen signifikanten Unterschied im LAT – FREQ-Kontrast zeigten, markiert (Abbildung 4.11 A). Anschließend wurden die Werte der signifikanten Sensoren aufsummiert, um die Spannweite sowie die Häufigkeit der signifikanten Zeit-Frequenzbereiche zu bestimmen (Abbildung 4.13 B). Es zeigte sich, dass die signifikanten Zeit-Frequenzbereiche im Zeitbereich von 2,2-2,9 s und im Frequenzbereich von 40-77 Hz lagen. Der stärkste Effekt schien jedoch im Frequenzbereich von 50-65 Hz innerhalb des Zeitbereichs von 2,3-2,6 s aufzutreten.

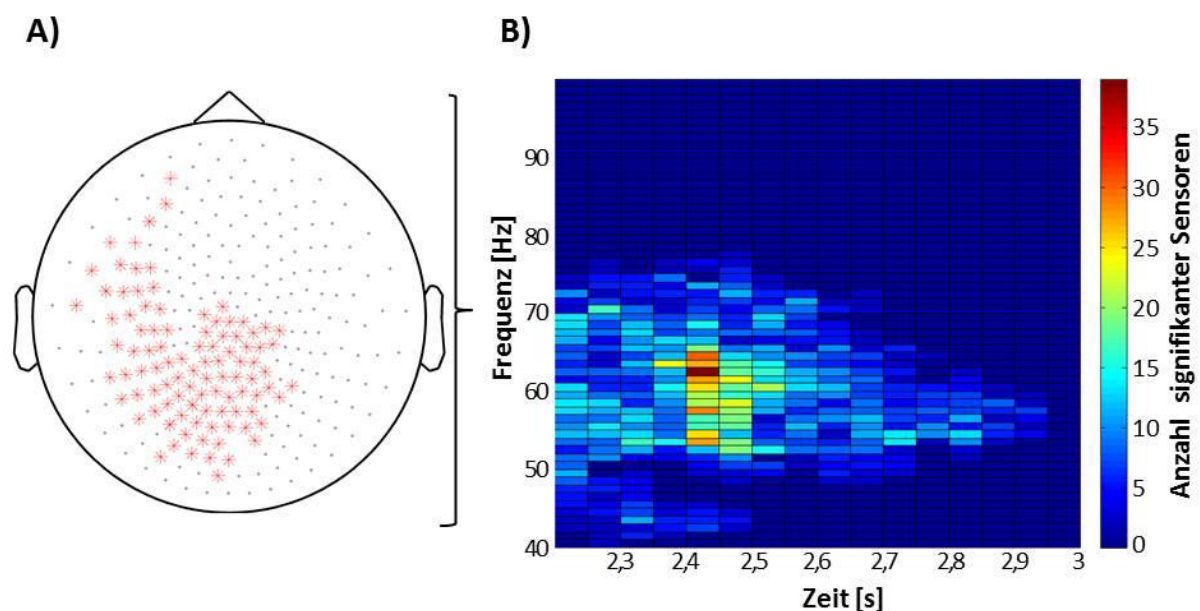


Abbildung 4.13: Mittelung über alle signifikanten Sensoren der Behaltensphase (2,2-3 s)

A) Die kleinen grauen Punkte auf der Karte symbolisieren die Verteilung der 275 MEG-Sensoren, wobei die roten Sterne die signifikanten Sensoren des LAT - FREQ- Kontrasts der Behaltensphase (2,2-3 s) kennzeichnen ($p = 0,0086$). **B)** Die Zeit-Frequenz-Darstellung zeigt, an wievielen Sensoren ein signifikanter Unterschied im Frequenzbereich von 40-100 Hz während der Behaltensphase gefunden wurde.

4.4.3 Zeit-Frequenz-Analysen auf der Quellenebene

Die Quellenlokalisierung zur Bestimmung der den oszillatorischen Signalen zugrundeliegenden Generatoren wurde für zwei unterschiedliche Frequenzbereiche durchgeführt. Zum einen wurden die Quellen für einen schmalbandigen Frequenzbereich von 50-65 Hz während definierter Zeitfenster innerhalb der Vorbereitungs (0,8-1,3s)- und Behaltensphase (2,4-2,9 s) berechnet. Zum anderen wurde die Quellenanalyse auf ein breites Gammaband von 40-100 Hz für die Vorbereitungsphase von 0,5-2 s und die gesamte Behaltensphase (2,2-3 s) angewendet.

Um einen direkten Vergleich mit den Sensorlevel-Ergebnissen zu erzielen, wurde ebenfalls LAT mit FREQ kontrastiert. Die resultierenden Powerdifferenzen des LAT – FREQ-Kontrasts sind in Form von statistischen Hirnkarten dargestellt. Die Powerdifferenzen wurden dafür auf einer dreidimensionalen Oberflächenkarte mit Sicht auf die linke und rechte Hemisphäre abgebildet. Die rot bzw. blau eingefärbten Hirnbereiche visualisieren eine erhöhte bzw. erniedrigte Quellen-Power des LAT – FREQ-Kontrasts, die abhängig vom berechneten p-Wert als signifikant eingestuft werden konnte. Dies ermöglicht die Darstellung von statistischen Trends, selbst wenn keine signifikanten Powerdifferenzen erreicht wurden.

Ergebnisse der Quellen-Analyse bei 50-65 Hz

Die Betrachtung der Quellen-Analyse des LAT – FREQ-Kontrasts im Frequenzbereich von 50-65 Hz ergab für die Vorbereitungs- und Behaltensphase keine signifikanten Powerdifferenzen (Abbildung 4.14). Es ließ sich lediglich ein Trend erkennen, der durch Anwendung einer Maskierung verdeutlicht wurde (Abbildung 4.15). Mittels der Maskierung wurden nur Powerdifferenzen oberhalb eines t-Wertes von 2 bzw. unterhalb von -2 abgebildet. Dies diente zur Eingrenzung der schwachen Effekte bzw. um Trends besser sichtbar zu machen. Dies ist eine rein illustrative Darstellung, doch sie ermöglicht die Fokussierung auf die Hirnregionen mit den stärksten Powerdifferenzen. Die stärksten allerdings nicht signifikanten Powerdifferenzen zeigten sich in der maskierten Darstellung durch eine erhöhte Gamma-Power in präfrontalen Regionen für die Vorbereitungs- und Behaltensphase, während die erhöhte Gamma-Power in posterior-parietalen sowie rechts inferior-temporalen Regionen nur während der Behaltensphase zu beobachten war. Schwach verminderte Gamma-Power zeigte sich links okzipital und rechts inferior-frontal in der Vorbereitungsphase.

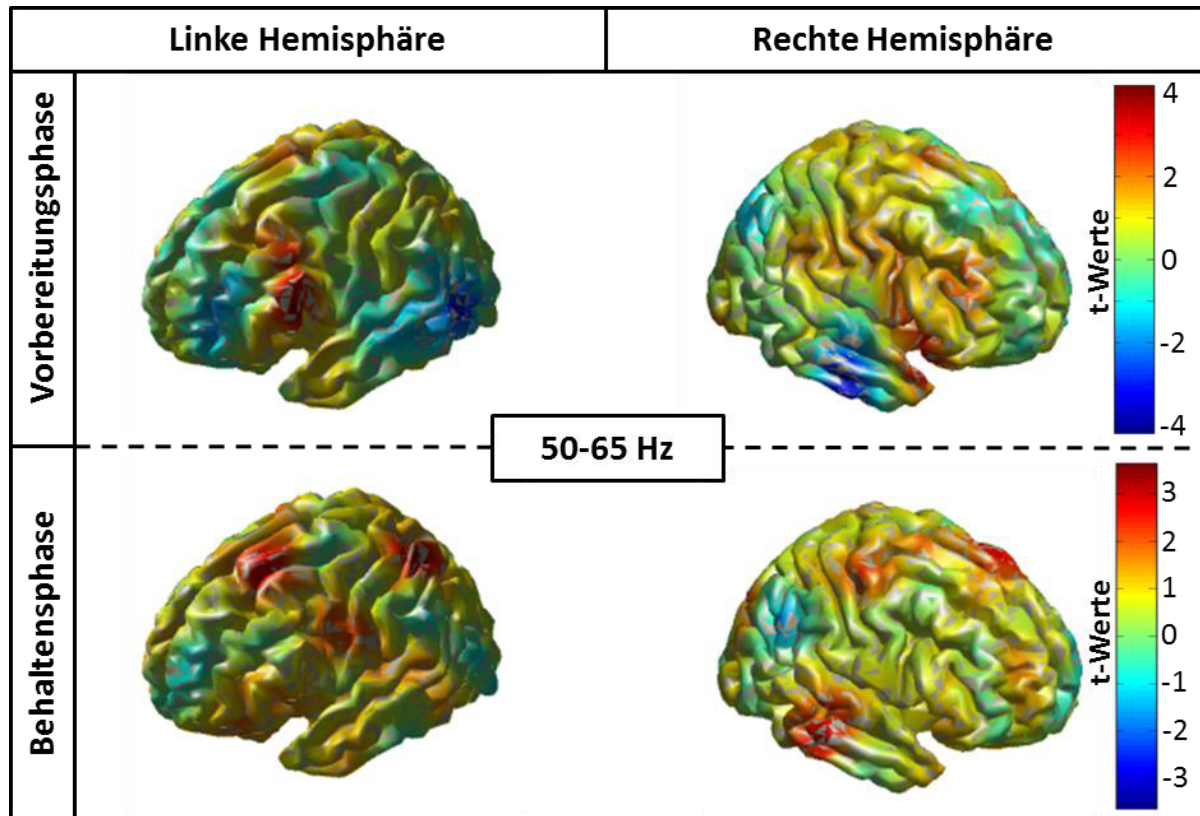


Abbildung 4.14: Quellen der oszillatorischen Aktivitäten bei 50-65Hz

Der LAT-FREQ-Kontrast bei 50-65 Hz zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Quellenpower während der Vorbereitungs- (0,8-1,3 s) oder Behaltensphase (2,4-2,9 s). Die Hirnkarten der linken und rechten Hemisphäre zeigten somit lediglich Trends des LAT-FREQ-Kontrasts. Rot bzw. blau gefärbte Bereiche deuten eine schwach erhöhte Quellen-Power in der LAT bzw. FREQ an.

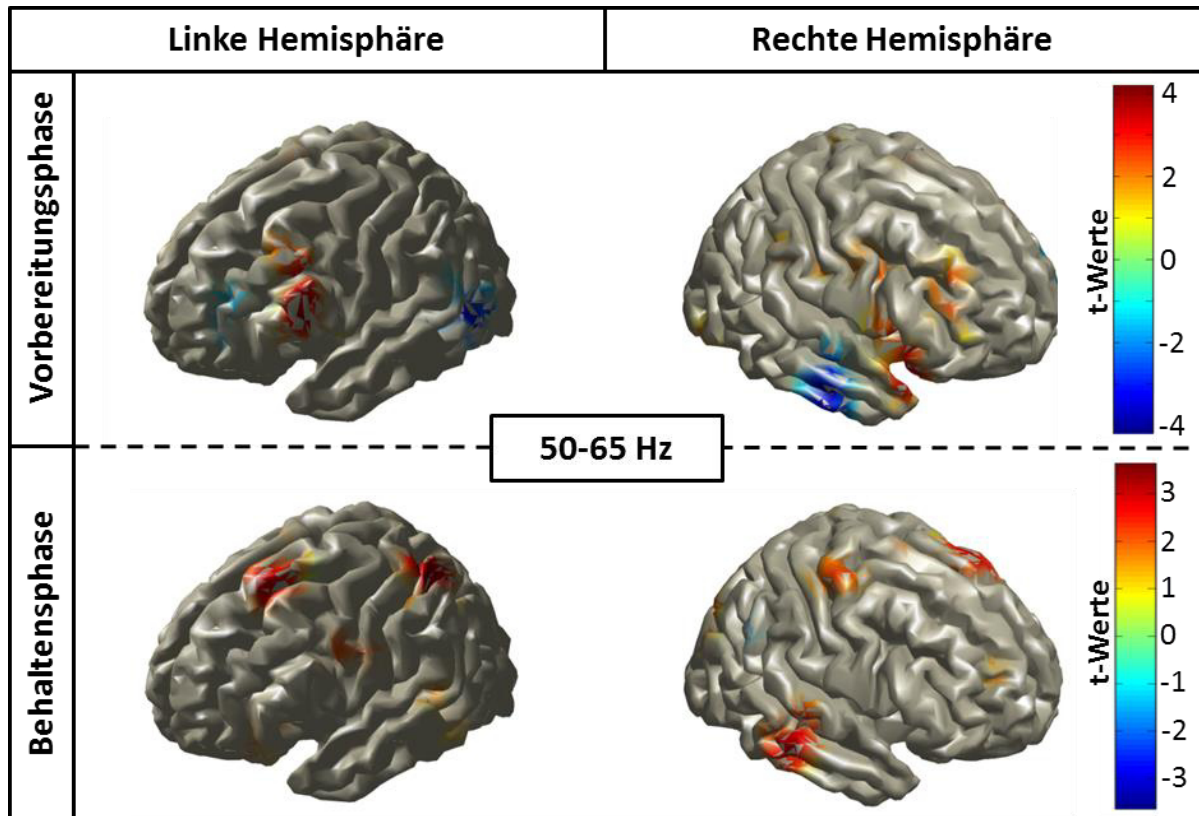


Abbildung 4.15: Quellen der oszillatorischen Aktivitäten bei 50-65Hz - maskiert auf t-Werte >2 bzw. <-2

Der LAT-FREQ-Kontrast zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Quellenpower während der Vorbereitungsphase (0,8-1,3 s) oder der Behaltensphase (2,4-2,9 s). Die roten bzw. blau gefärbten Hirnbereiche kennzeichnen t-Werte, die über 2 und unterhalb von -2 liegen. Alle anderen t-Werte sind zur besseren Eingrenzung der schwachen Effekte nicht dargestellt.

Ergebnisse der Quellen-Analyse bei 40-100 Hz

Die Quellen-Analyse des LAT – FREQ-Kontrasts im Frequenzbereich von 40-100 Hz ergab signifikante Powerdifferenzen während der Vorbereitungs- ($p_{\text{pos}}=0,001$) und Behaltensphase ($p_{\text{pos}}=0,001$) (Abbildung 4.16). Der Kontrast zeigte passend zu den Sensor-Level-Ergebnissen ausschließlich erhöhte GBA für LAT verglichen mit FREQ. Die erhöhte Gamma-Power konnte in großen Bereichen der rechten Hemisphäre während der Vorbereitungs- und Behaltensphase lokalisiert werden, wohingegen die linke Hemisphäre nur eine schwächere Ausprägung der Effekte zeigte. Präfrontal erhöhte Gamma-Power konnte in beiden Hemisphären für die beiden untersuchten Zeitbereiche ermittelt werden. Die rechte Hemisphäre wies jedoch in der Vorbereitungs- und Behaltensphase zusätzlich eine starke Erhöhung der Gamma-Power in temporalen und posterior-parietalen Hirnbereichen auf. Die zuvor berichteten Trends der Quellenanalyse von 50-65 Hz konnten in ausgeprägter Form im Frequenzbereich von 40-100 Hz bestätigt werden.

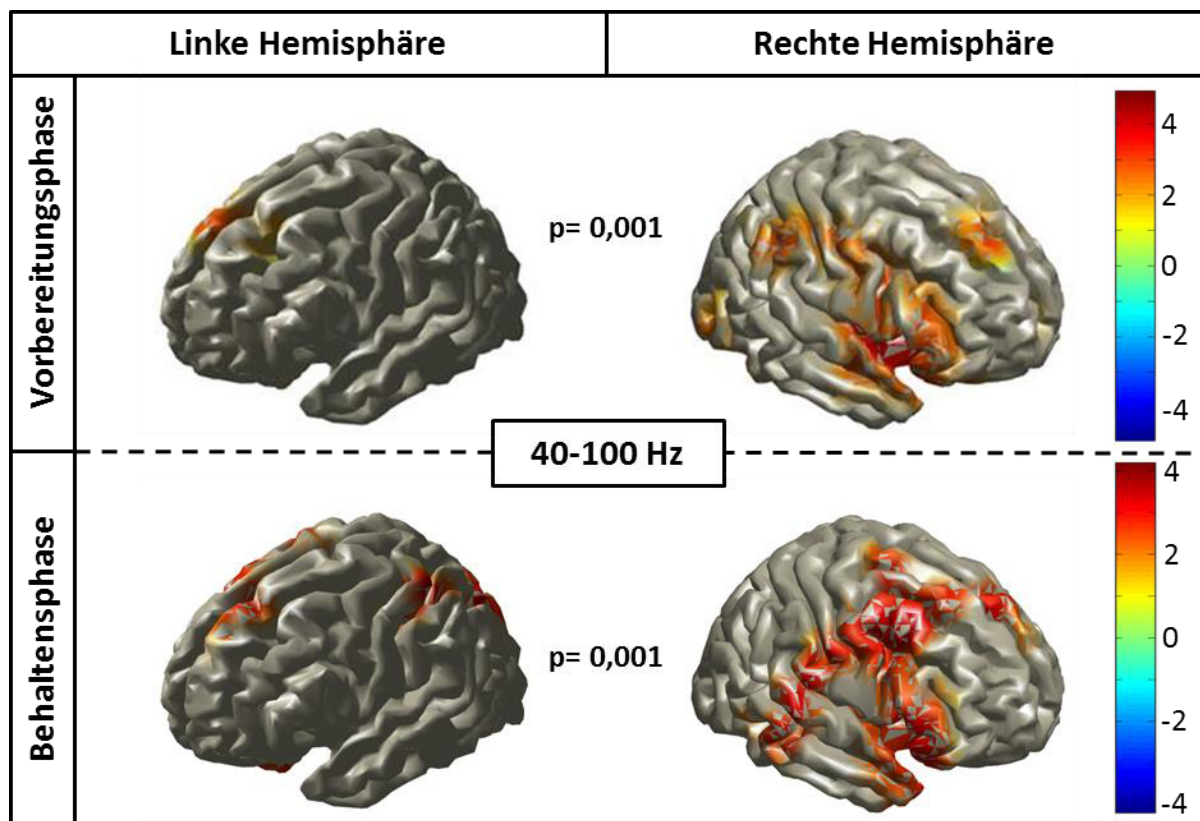


Abbildung 4.16: Quellen der oszillatorischen Aktivitäten bei 40-100 Hz

In der Vorbereitungsphase (0,5-2 s) und Behaltensphase (2,2-3 s) zeigte sich vor allem in der rechten Hemisphäre eine signifikant höhere Quellen-Power für LAT im Vergleich zu FREQ ($p=0,001$, $p=0,001$). Dies konnte in beiden Zeitfenstern über temporo-parietalen sowie präfrontalen Regionen beobachtet werden, wenn auch die Ausprägung während der Behaltensphase etwas stärker war. Die rot gefärbten Hirnregionen kennzeichnen die signifikanten positiven t-Werte des LAT-FREQ-Kontrasts bzw. die Bereiche, in denen eine signifikant höhere Quellen-Power für LAT vorlag.

4.5 Diskussion

Die zweite Studie wurde durchgeführt, um die antizipatorischen Aktivierungen im auditorischen KZG mittels eines pseudorandomisierten Paradigmas zu untersuchen. Hierfür wurden drei aktive Bedingungen, die Lateralisations (LAT)-, die Frequenz (FREQ)- und die „Beides“-Aufgabe sowie eine passive Kontrollbedingung verwendet. Im Fokus der MEG-Untersuchungen stand wie in der ersten Studie die räumliche Verteilung und der Frequenzbereich der oszillatorischen Aktivitäten und die Frage, ob diese im Vorfeld einer Aufgabenbearbeitung zwischen räumlichen und spektralen akustischen Reizmerkmalen zu unterscheiden sind. Im Folgenden werden die Verhaltensdaten sowie die Analysen und Ergebnisse der neuronalen Aktivitäten diskutiert.

4.5.1 Verhaltensdaten

Eine wichtige Voraussetzung für eine valide Interpretation der neuronalen Aktivitäten bestand in einer vergleichbaren Schwierigkeit der verschiedenen Aufgaben. Um ein gleichbleibendes Schwierigkeitsniveau zwischen den Aufgaben sowie über die Messblöcke hinweg zu gewährleisten, wurde eine Korrektur der Leistungsunterschiede, die durch individuelle Aufgabenpräferenzen und Lerneffekte entstanden, durchgeführt. Im Gegensatz zur ersten Studie wurde während dieser MEG-Studie je nach Performanz eine manuelle Anpassung des Reizmaterials für den darauffolgenden Messblock vorgenommen.

Die separate Betrachtung der Einzelleistungen zeigte, dass jeder Proband trotz der manuellen Stimulusanpassung eine der 3 Bedingungen präferierte und in dieser, wenn auch in einem angemessenen Rahmen, die höchste Performanz aufwies. Obwohl durch manuelle Einstellungen der Aufgabenschwierigkeiten versucht wurde, einer Tendenz entgegenzuwirken, konnten die Unterschiede nicht gänzlich unterdrückt werden. Fast jeder Proband gab laut Fragebogen an, dass ihm eine Aufgabe am meisten lag. Die Bearbeitung der „Beides“-Aufgabe wurde von sieben und FREQ von fünf Probanden als am einfachsten eingestuft. Lediglich zwei Probanden gaben im Fragebogen an, die drei Aufgaben als gleichschwer empfunden zu haben, und nur ein Proband empfand LAT als am einfachsten (siehe Anhang 8.2.9: Fragebogen). Die Auswertung der Verhaltensleistungen ergab ähnliche Ergebnisse, so zeigte sich bei acht Probanden die beste Performanz in der „Beides“-Aufgabe, während bei 6 Probanden für FREQ und bei nur einem Proband für LAT die höchste Performanz verzeichnet wurde. Im Mittel über alle Probanden zeigte sich jedoch für die unterschiedlichen Aufgaben ein sehr ausgeglichenes Bild mit einer Performanz von 88,6% für FREQ, 84,8% für LAT und 89,1% für die „Beides“-Aufgabe.

Die statistische Auswertung der Verhaltensdaten zeigte für den Vergleich der Performanz des LAT-FREQ- sowie des FREQ-Beides-Kontrasts keine signifikanten Unterschiede und demzufolge eine vergleichbare Aufgabenschwierigkeit. Der Kontrast LAT-Beides wies jedoch mit einem p-Wert von 0,0027 eine deutlich unterscheidbare Schwierigkeit in der Aufgabenbearbeitung auf. Neuronale Aktivitätsdifferenzen des LAT-Beides-Kontrast könnten

somit auf unterschiedliche Schwierigkeitsgrade zurückgeführt werden, weshalb dieser Kontrast aus den weiteren Analysen ausgeschlossen werden musste.

Generell ist es jedoch schwierig, Aussagen über die Performanz der „Beides“-Aufgabe zu treffen, da die Aufgabenbearbeitung je nach Aufgabenpräferenz des Probanden unterschiedlich erfolgte. In dem Fragebogen gaben die Probanden Auskunft über Strategien, die sie zur Aufgabenbearbeitung angewendet haben. Die Befragung ergab, dass die meisten Probanden während der „Beides“-Aufgabe eine Strategie anwandten, bei der sie sich nicht wie gewünscht gleichzeitig auf beide Dimensionen (LAT und FREQ) konzentrierten, sondern zunächst nur auf die präferierte Aufgabe (LAT oder FREQ). Je nach dargebotenem Stimuluspaar (z.B. LF / IF – *nonmatch*, da der Lateralisationswinkel zwischen S1 und S2 variierte) konnte es teilweise ausreichen, sich nur auf das präferierte Merkmal, z.B. die Lateralisation zu konzentrieren, um die „Beides“-Aufgabe korrekt zu beantworten. Das nicht präferierte Merkmal, in diesem Beispiel die Frequenz würde nur dann beachtet werden, wenn die Lateralisation zur Entscheidung der „Beides“-Aufgabe nicht ausreichen würde und umgekehrt. Das Problem liegt darin, dass sich die „Beides“-Aufgabe nur in einer Dimension unterscheiden musste, damit keine Übereinstimmung zwischen S1 und S2 vorlag. Nichtsdestotrotz ist davon auszugehen, dass bis zum S2 das präferierte als auch das nicht präferierte Reizmerkmal verarbeitet wurde und erst beim Vergleich der S1-/S2-Stimuli die oben geschilderte Strategie angewandt wurde. Denkbar ist jedoch, dass die Aufmerksamkeit schon zu Beginn des Durchgangs je nach Präferenz ungleich zwischen den Merkmalen verteilt war. Demnach könnte der Aufmerksamkeitsfokus zunächst stärker auf die präferierte Dimension ausgerichtet worden sein, denn nur wenn die präferierte Dimension sich nicht zwischen S1 und S2 unterschied, musste zusätzlich die nichtpräferierte Dimension für die Aufgabenbearbeitung herangezogen werden. Generell wurde die „Beides“-Aufgabe im Vergleich zu LAT und FREQ häufig als einfachste Aufgabe eingestuft. Dies lag daran, dass die meisten Probanden schnell herausfanden, dass es ausreichte, sich ungeachtet der Dimension nur darauf zu konzentrieren ob ein Unterschied zwischen S1 und S2 vorlag oder nicht. Die geringere Anforderung sowie die von den Probanden angewandten Strategien erschwerten die Interpretation der „Beides“-Aufgabe maßgeblich, weshalb wir diese letztlich von den Analysen der Bedingungskontraste ausschlossen.

Rückblickend lässt sich feststellen, dass die manuelle Anpassung der akustischen Stimuli eine sinnvolle Korrektur individueller Aufgabenpräferenzen und zunehmender Lerneffekte darstellte. Diese Korrektur konnte jedoch nur auf die einzelnen Dimensionen aufgrund des Abschneidens bei LAT oder FREQ angewandt werden. Die „Beides“-Aufgabe konnte somit nicht eigens angepasst werden, wodurch kein übereinstimmendes Schwierigkeitsniveau im Vergleich zu den anderen beiden Aufgaben gewährleistet werden konnte. Weiterhin muss beachtet werden, dass durch die manuelle Anpassung kein Vergleich von guten und schlechten Performern oder eine Korrelation der GBA mit dem Verhalten, wie sie in Kapitel 2.4.2 diskutiert wurde, durchgeführt werden konnte.

4.5.2 Aktivitäten der Sensor-und Quellenebene

Die Untersuchung der antizipatorischen oszillatorischen Aktivitäten im auditorischen KZG zur Verarbeitung räumlicher und spektraler akustischer Reizmerkmale wurde zum einen im Vorfeld der Aufgabenbearbeitung (Vorbereitungsphase) und zum anderen vor dem Abgleich mit dem Teststimulus (Behaltensphase) analysiert. Auf der Sensorebene sollten Informationen über die räumliche Verteilung sowie des Frequenzbereiches der antizipatorischen Aktivitäten gewonnen werden. Dabei sollte vor allem festgestellt werden, ob antizipatorische Aktivitätsmuster zwischen räumlichen und spektralen Geräuschmerkmalen unterscheiden und ob diese eine Topographie gemäß der auditorischen „Was“- und Wo“-Pfade aufweisen. Zudem sollten die Aktivitätsmuster im Vorfeld einer Aufgabenbearbeitung mit denen in der Behaltensphase verglichen werden. Insgesamt wurde der LAT-FREQ-Kontrast für das Alpha-, Beta- und Gammaband berechnet. Hierbei zeigte sich einzig im Gammaband ein signifikanter Aktivitätsunterschied, weshalb im Folgenden nur die Analyse des Gammabandes eingehend diskutiert wird.

Grundsätzlich wurden zur Analyse der Oberflächenaktivitäten auf dem Sensor-Level zwei unterschiedliche Vorgehensweisen angewendet. Zum einen wurde eine hypothesengetriebene Vorannahme über den Zeit- und Frequenzbereich getroffen, wodurch die Analyse der Oberflächenaktivitäten auf einen festgelegten Frequenzbereich von 50-65 Hz sowie auf vordefinierte Zeitfenster eingeschränkt wurde. Zum anderen wurden ohne vorherige Einschränkungen des Zeit- und Frequenzbereichs die neuronalen Aktivitäten auf der Sensorebene analysiert. Hierfür wurde der Gammafrequenzbereich von 40-100 Hz und die gesamte Vorbereitungs- und Behaltensphase betrachtet.

In der hypothesengetriebenen Vorgehensweise fand man für den vordefinierten Frequenzbereich von 50-65 Hz einen signifikanten Unterschied im LAT - FREQ- Kontrast während der Vorbereitungsphase bei 0,8-1,3 s und ebenso in der Behaltensphase von 2,4-2,9 s. In der Vorbereitungsphase konnte für die zwei anderen analysierten Zeitbereiche (0,5-1 s und 1-1,5 s) kein signifikanter Unterschied im LAT - FREQ- Kontrasts nachgewiesen werden. Dies könnte zum einen an der vorherigen Einschränkung des untersuchten Frequenzbereiches auf 50-65 Hz liegen. Durch diese Einschränkung kann nicht ausgeschlossen werden, dass weitere signifikante Unterschiede in anderen Gammafrequenzbereichen, sowie in den früheren und späteren Zeitfenstern, unentdeckt blieben. Zum anderen könnten die zuvor festgelegten Zeitfenster innerhalb der Vorbereitungsphase dazu geführt haben, dass andauernde Effekte die sich z.B. über die gesamte Vorbereitungsphase zogen, unentdeckt blieben. Um sicher zu gehen, dass innerhalb der gesamten Vorbereitungs- und Behaltensphase kein Effekt innerhalb des Gamma-Frequenzbereichs übersehen wurde, führten wir zusätzlich die Analyse von 40-100 Hz durch. Im Vergleich zur hypothesengetriebenen Vorgehensweise konnten ähnliche Ergebnisse ermittelt werden, die sich ebenfalls durch signifikante Aktivitätsunterschiede im LAT-FREQ-Kontrast innerhalb des Gammabandes auszeichneten (siehe Kapitel 4.4.2). Dabei zeigten beide Vorgehensweisen in der Vorbereitungsphase eine signifikant erhöhte GBA für LAT, deren Aktivitätsmaximum ungefähr 500 ms nach dem Ende des Hinweisreizes verzeichnet

werden konnte (Abbildung 4.5 & Abbildung 4.11). Der signifikante Aktivitätsunterschied des LAT – FREQ-Kontrasts war somit nicht durch eine anhaltende Aktivitätssteigerung, sondern durch ein zeitlich begrenztes Auftreten gekennzeichnet.

Die Betrachtung des Frequenzbereichs von 40-100 Hz zeigte zwischen einzelnen Sensoren des Multiplots leichte Differenzen in der Ausdehnung der signifikant erhöhten GBA. Diese konnte je nach betrachtetem Sensor etwas früher oder später, sowie in leicht verschobenen Frequenzen des Gammabandes, verzeichnet werden. Hierbei zeigte sich im Mittel über die signifikanten Sensoren eine Spannweite der erhöhten GBA von 0,5-1,5 s sowie 40-75 Hz (Abbildung 4.11 B). Verglichen mit der hypothesengetriebenen Vorgehensweise war der deutlichste Effekt jedoch in einem engeren Zeit- und Frequenzbereich von ca. 0,8-1,3 s und 50-65 Hz am deutlichsten zu sehen.

Hierdurch konnten die Ergebnisse der hypothesengetriebenen Analyse durch die nachfolgende Analyse ohne Vorannahmen reproduziert und bestätigt werden. Dies unterstützte zugleich die Beobachtung, dass die antizipatorische Aktivität in der Vorbereitungsphase nicht im gesamten Gammaband von 40-100 Hz, sondern nur in einem schmalen Frequenzband von 50-65 Hz einen signifikanten Unterschied im LAT – FREQ-Kontrast aufwies. Ebenso trat das Aktivitätsmaximum der signifikant erhöhten GBA nur in einem zeitlich begrenzten Zeitfenster von ca. 0,8-1,3 s auf. Somit konnte ausgeschlossen werden, dass die Befunde der ersten Vorgehensweise nur aufgrund der vorherigen Eingrenzung des Frequenz- und Zeitbereichs ermittelt wurden.

Die topographische Betrachtung der Gammaband-Verteilung variierte leicht zwischen den beiden Vorgehensweisen. Bei der hypothesengetriebenen Betrachtung der GBA von 50-65 Hz konnte während der Vorbereitungsphase nur in rechts präfrontalen Regionen ein signifikanter Unterschied im LAT – FREQ-Kontrast beobachtet werden (Abbildung 4.4). Wurde das Gammaband von 40-100 Hz betrachtet, dehnte sich der präfrontale Cluster bis in zentrale und posterior-parietale Bereiche aus (Abbildung 4.11). Die topographische Ausweitung des Effekts ist durch die weniger strikte Vorgehensweise begründet, die in einem größeren Zeit- und Frequenzbereich nach signifikanten Unterschieden suchte. Hierdurch traten insgesamt großflächigere Aktivierungen auf, die nicht nur präfrontal sondern auch in rechts posterior-parietalen Bereichen zu verzeichnen waren.

Die Quellenanalyse der Vorbereitungsphase zeigte hingegen nur im Frequenzbereich von 40-100 Hz signifikante Aktivitätsunterschiede im LAT - FREQ- Kontrast. Unter Verwendung des Frequenzbereichs von 50-65 Hz konnten lediglich Trends ermittelt werden, die zwar keine signifikanten Unterschiede aufwiesen, jedoch eine Anlehnung an das Quellenergebnis des Frequenzbereichs von 40-100 Hz zuließen. Letztere wies entsprechend der Sensor-Level-Ergebnisse eine signifikant erhöhte GBA für LAT auf, die in präfrontalen sowie rechts posterior-parietalen Regionen zu beobachten war. Zusätzlich zeigte sich eine signifikant erhöhte GBA in rechts temporalen Bereichen.

Eine klare Zuordnung der antizipatorischen Aktivität gemäß den auditorischen Verarbeitungspfaden konnte weder auf der Sensor- noch auf der Quellenebene eindeutig bestätigt werden. Zum einen wurde im LAT - FREQ- Kontrast nur für LAT eine erhöhte GBA gefunden, während dies für FREQ nicht möglich war. Zum anderen ließ sich die erhöhte GBA während LAT nicht eindeutig dem dorsalen „Wo“-Pfad zuordnen. Allerdings zeigten bereits Tracer-Studien bei Primaten (Makaken), dass die auditorischen Gürtelareale Verbindungen zu präfrontalen (Hackett et al., 1999; Romanski et al., 1999) sowie zu umliegenden temporalen und parietalen Regionen aufweisen (Kaas & Hackett, 2000). Während auditorischen Verarbeitungsprozessen scheinen demnach verteilte neuronale Netzwerke angesprochen zu werden. Studien zum Arbeitsgedächtnis schrieben die Rolle der zentralen Exekutive sowie diverse Aufmerksamkeitsprozesse dem Präfrontalkortex zu. Gleichzeitig wurde die zentrale Exekutive im Zusammenhang mit der Umschaltung zwischen unterschiedlichen Aufgaben (*engl. task switching*), oder der Aktivierung von aufgabenbezogenen Netzwerken (*engl. task set activation*) im Arbeitsgedächtnis berichtet (Bledowski et al., 2010; Derrfuss, Brass, Neumann, & von Cramon, 2005; Rowe et al., 2007; Sakai & Passingham, 2003). Da die erhöhte GBA spezifisch für LAT war und während den anderen Aufgaben des pseudorandomisierten Paradigmas nicht in Erscheinung trat, ist ein Zusammenhang mit dem Umschalten zwischen den Aufgaben (*engl. task switching*) eher unwahrscheinlich. Vielmehr spricht der häufig berichtete Zusammenhang des Präfrontalkortex mit exekutiven Funktionen wie den Aufmerksamkeitsprozessen dafür, dass die erhöhte GBA zur Ausrichtung des Aufmerksamkeitsfokus für die bevorstehenden Aufgabenbearbeitungen gedient haben könnte. Zudem berichteten Rissman & Wagner (2012), dass ein frontoparietales Aufmerksamkeitsnetzwerk während der Aufrechterhaltung von Informationen im KZG beteiligt zu sein scheint. Die antizipatorische Aktivierung in LAT wurde ebenfalls in Regionen des Präfrontalkortex bis hin zu zentralen und posterior-parietalen Bereichen beobachtet und könnte demnach als Voraktivierung eines aufgabenbezogenen Aufmerksamkeitsnetzwerks interpretiert werden. Hierbei wäre jedoch durch nachfolgende Untersuchungen zu klären, warum dieser Effekt einzig während LAT und nicht während FREQ zu beobachten war. Eine mögliche Erklärung könnte darin begründet sein, dass die räumliche Aufmerksamkeit vielleicht eine stärkere Aktivierung in präfrontalen Regionen verursachte, als dies bei der Aufmerksamkeitsausrichtung auf die Geräuschfrequenz der Fall war.

Eine ähnliche Beobachtung konnte in einer MEG-Studie von Lee et al. (2013) während eines auditorischen Aufmerksamkeitsparadigma gemacht werden. Hierbei sollten die Probanden je nach visuellem Hinweisreiz ihre Aufmerksamkeit entweder auf die Tonrichtung (links/rechts) oder die Tonhöhe (hoch/tief) richten. Wurde die auditorische Aufmerksamkeit auf die Lateralisierung des akustischen Stimulus gelegt, zeigte sich im Vergleich zur spektralen Tonhöhen-Aufgabe eine erhöhte evozierte Gesamtaktivität in den linken frontalen Augenfeldern (*engl. frontal eye fields*, FEF) innerhalb des Präfrontalkortex. Dieser Effekt wurde bereits vor dem akustischen Stimulus-Beginn beobachtet und steht im Einklang mit Studien zur räumlich-visuellen Aufmerksamkeitsausrichtung (Corbetta, Patel, & Shulman, 2008), in denen ebenfalls erhöhte Aktivierungen der FEF sowie des gesamten frontoparietalen Netzwerks gefunden wurde. Lee et al. (2013) vermuteten daher, dass die

auditorisch- und visuell-räumliche Aufmerksamkeit durch ein gemeinsames supramodales Netzwerk gesteuert wird, welches nicht nur während der Präsentation sondern auch in Antizipation eines räumlichen Stimulus aktiviert werden kann. Auditorisch spektrale Stimulationen scheinen demnach nicht in dieser Region verarbeitet zu werden. Es zeigte sich im Gegensatz zur räumlichen Aufmerksamkeitsausrichtung eine erhöhte Aktivierung im linken STS, wenn der Fokus auf den spektralen Toneigenschaften lag. Insgesamt wurde nachgewiesen, dass bereits vor dem Reizbeginn eine präparatorische Aktivität in Abhängigkeit vom Hinweisreiz innerhalb unterschiedlicher Gehirnregionen zu beobachten war (Lee et al., 2013), die den postulierten auditorischen „Was“- und „Wo“-Pfad zugeordnet werden kann (Kaiser & Lutzenberger, 2005; Rauschecker et al., 1995).

Degerman, Rinne, Salmi, Salonen, & Alho (2006) konnten hingegen in einer fMRT-Studie zur selektiven Aufmerksamkeit von räumlichen und nicht räumlichen akustischen Stimuli keine signifikante Aktivierung im „Was“-Pfad finden. Der direkte Kontrast zwischen der Tonhöhen- und Tonrichtungs-Aufgabe zeigte einzig in der räumlich-auditorischen Aufgabe eine signifikant erhöhte Aktivität. Diese wurde bilateral in medialen frontalen Regionen, sowie in links superior-temporalen und rechts inferior-parietalen Bereichen verzeichnet. Dies steht im Einklang mit der vorliegenden Studie, in der ebenfalls nur bei der räumlich-auditorischen Aufgabe eine stärkere Aktivierung im Vergleich zur spektral-auditorischen Aufgabe ermittelt werden konnte. Ebenso zeigte sich passend zur vorliegenden Studie eine erhöhte Aktivität in frontalen, parietalen und temporalen Bereichen. Diese Regionen spielen vermutlich als Zusammenschluss in Form eines neuronalen Netzwerks bei räumlichen Aufmerksamkeitsmodulationen eine wichtige Rolle.

Alho et al. (1999) untersuchten mittels PET ebenfalls die räumliche Aufmerksamkeitsausrichtung unter Anwendung von links- oder rechts-lateralisierten akustischen Ereignissen. Die selektive Aufmerksamkeitsausrichtung, bezüglich akustischer Stimulationen des rechten oder linken Ohrs, wurde durch eine erhöhte Aktivierung im auditorischen Kortex begleitet, die überwiegend in der jeweils kontralateralen Hemisphäre in Erscheinung trat. Zusätzlich wurde beobachtet, dass die Aufmerksamkeitsausrichtung unabhängig von der Lateralisierung von einer erhöhten Aktivierung im Frontalkortex begleitet war. Sie schlossen daraus, dass die selektive Aufmerksamkeitszuweisung vermutlich durch einen übergeordneten exekutiven Aufmerksamkeitsmechanismus kontrolliert wird, der während räumlich-auditorischen Aufmerksamkeitsprozessen im Frontalkortex zu beobachten ist.

Corbetta et al. (2008) sowie Larson & Lee (2013) postulierten hingegen, dass die Koordination der Aufmerksamkeitsausrichtung über zwei separate Netzwerke verläuft, die multimodal agieren können. Die bewusste endogene Aufmerksamkeitsausrichtung auf bestimmte Stimulusmerkmale scheint dabei top-down gerichtet über ein dorsales frontoparietales Netzwerk zu verlaufen. Die exogene Aufmerksamkeitsausrichtung, die durch die Salienz der Stimuli oder dem Zustand der Wachsamkeit vermittelt wird, wird hingegen über bottom-up-Prozesse vermittelt und ist in einem rechts-lateralisierten ventralen Netzwerk anzusiedeln.

Demnach könnte ein Stimulus mit wenig einprägsamen Stimulusmerkmalen und einer niedrigen Salienz zu einer geringeren top-down sowie bottom-up Verarbeitung führen. Den Verhaltensdaten nach zu urteilen, gibt es zwar im Mittel keinen signifikanten Unterschied in der Performanz bzw. des Schwierigkeitsgrades der LAT und FREQ, doch im Fragebogen wurde die LAT von sieben und die FREQ nur von einem der 15 Probanden als am schwersten eingestuft (siehe Anhang: 8.2.9). Es wäre denkbar, dass die LAT durch die empfundenen höheren Anforderungen eine stärkere Salienz als die FREQ aufwies, die vermutlich eine intensivere Aufmerksamkeitsausrichtung nach sich zog und infolgedessen vielleicht stärkere Aktivierungen im Aufmerksamkeitsnetzwerk verursachte. Die vermeintlich niedrigere Salienz der FREQ, würde laut dieser Theorie eventuell nur eine schwächere Aktivierung im Aufmerksamkeitsnetzwerk zeigen, die im LAT – FREQ-Kontrast keine Signifikanz erreichte. Diese Vermutung wird gestützt durch die bereits erwähnte fMRT-Studie von Degerman et al. (2006), die wie in der vorliegenden Studie, im Vergleich von räumlichen mit nicht-räumlichen auditorischen Stimulationen eine stärkere Aktivierung infolge räumlicher Verarbeitungsprozesse beobachtete. Eine mögliche Erklärung, die auch von Degerman et al. (2006) in Betracht gezogen wurde besteht darin, dass die Tonhöhen-Aufgabe eventuell zu einfach gewählt war um spezifisch den „Was“-Pfad zu aktivieren. In der vorliegenden Studie gaben fünf von 15 Probanden im Fragebogen an, dass sie die FREQ als am einfachsten empfanden, während dies bei LAT nur ein Mal der Fall war (siehe Anhang: 8.2.9). Obwohl mittels manueller Anpassung der Schwierigkeiten eine ausgeglichene Performanz zwischen der LAT und FREQ über alle Probanden erreicht wurde, zeigen die individuellen Bewertungen das die LAT häufiger als schwer und die FREQ als leicht empfunden wurde. Durch diese wenn auch nur empfundene Diskrepanz, könnte das Ausbleiben des Effekts in FREQ zu erklären sein.

In der Behaltensphase wurde der LAT – FREQ-Kontrast ebenfalls durch Anwendung der zwei unterschiedlichen Vorgehensweisen analysiert. Entsprechend der Ergebnisse der Vorbereitungsphase offenbarten beide Methoden eine signifikant erhöhte GBA für LAT, die für FREQ nicht zu finden war. Mittels der hypothesengetriebenen Vorgehensweise konnten 2 positive Cluster in der Behaltensphase ermittelt werden, die in rechtslateralen präfrontalen und zentrookzipitalen Regionen gefunden wurden. Interessanterweise ähnelten die Lokalisation und das Ausmaß des rechtslateralen präfrontalen Clusters der Behaltensphase stark dem zuvor beobachteten Cluster der Vorbereitungsphase (vgl. Abbildung 4.4 A mit Abbildung 4.6 A). Ebenso ließen die Zeitverläufe der signifikanten Sensoren beider präfrontaler Cluster deutliche Parallelen erkennen. Die auffallende Ähnlichkeit der Lokalisation, des Ausmaßes sowie des Zeitverlaufs sprechen dafür, dass diese präfrontalen Areale das gleiche neuronale Netzwerk widerspiegeln, das sowohl während der Vorbereitungs- als auch in der Behaltensphase aktiviert war (vgl. Abbildung 4.5 mit Abbildung 4.7). In der Behaltensphase konnte bereits 500 ms vor dem S2 eine signifikant erhöhte GBA in präfrontalen Arealen beobachtet werden, die bis zum Ende von S2 anhielt. Dies könnte ebenfalls die Aktivierung eines Aufmerksamkeitsnetzwerkes darstellen, die zur Vorbereitung des S2-Abgleichs diente. Die präfrontal erhöhte GBA für LAT könnte demnach sowohl in Antizipation des Merkzeiges als auch in Antizipation des Testreizes auftreten, um

dem Aufmerksamkeitsfokus auf das aufgabenrelevante auditorisch-räumliche Reizmerkmal zu lenken.

Der zweite Cluster war durch eine großflächige hochsignifikante GBA für LAT über zentrookzipitalen Regionen gekennzeichnet. Die topographische Verteilung könnte mit dem auditorischen „Wo“-Pfad in Verbindung gebracht werden, der in räumlich-auditorischen Gedächtnisprozessen eine wichtige Rolle zu spielen scheint (Lutzenberger et al., 2002). Interessanterweise zeigten sich die beiden Cluster der Behaltensphase in Hirnregionen, die bereits von Lutzenberger et al. (2002) während der Bearbeitung auditorisch-räumlicher KZG-Aufgaben gefunden wurden (siehe hierzu Kapitel 2.6). Abbildung 4.17 zeigt die dazugehörigen Topographien im Vergleich. Die Regionen der signifikanten GBA befinden sich in ähnlichen Hirnbereichen und deuten an, dass den zentroparietalen sowie den präfrontalen Regionen eine wichtige Rolle bei räumlich-auditorischen Gedächtnisaufgaben zugeschrieben werden kann.

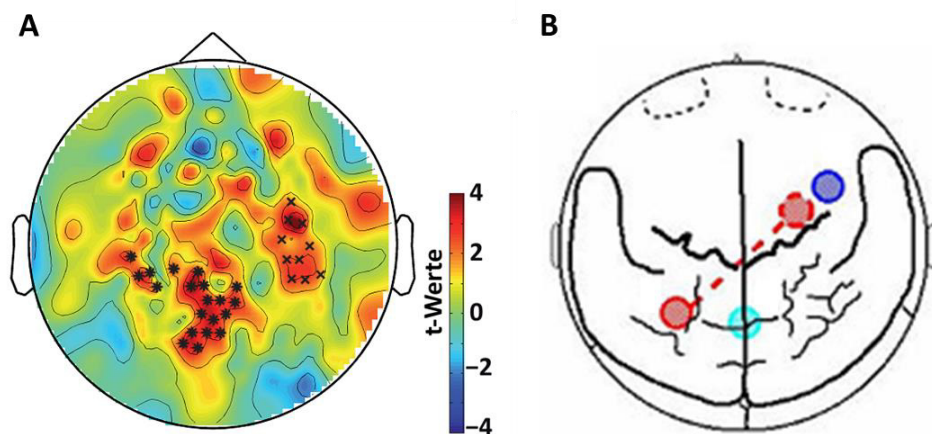


Abbildung 4.17: Vergleich der Topographien zweier auditorischer KZG-Studien

A) und **B)** zeigen zweidimensionale schematische Hirnkarten (Sicht von oben auf den Kopf, seitlich sind die Ohren bzw. oben ist die Nase) mit Fokus auf die signifikanten Sensorbereiche in der Behaltensphase während räumlichen KZG-Aufgaben. In **A)** sind die signifikant erhöhten GBA in Form von t-Werten (Sterne und Kreuze), in **B)** sind die relativen spektralen Amplituden (durchgezogene Kreise) und der Anstieg der Kohärenz zwischen Sensoren (gestrichelter roter Linie und Kreis) dargestellt (Abbildung **B)** modifiziert nach (Lutzenberger et al., 2002).

In der vorliegenden Studie konnte die zentroparietal erhöhte GBA nur in der Behaltens-, jedoch nicht in der Vorbereitungsphase ermittelt werden. Zudem wurde die zentroparietal erhöhte GBA bereits zum Ende des Merkzeites sichtbar und hielt bis zum Ende der Behaltensphase an (Abbildung 4.8 B), wohingegen in präfrontalen Regionen erst 200-300 ms nach dem Ende des Merkstimulus eine erhöhte GBA verzeichnet wurde (Abbildung 4.6 B). Dies legt nahe, dass die zentroparietalen Regionen vermutlich zur Aufrechterhaltung der räumlich-auditorischen Gedächtnisrepräsentationen dienen könnten. Hingegen spiegeln die präfrontalen Aktivierungen vielmehr die räumlich-auditorischen Vorbereitungs- bzw. Aufmerksamkeitsprozesse wieder, die sowohl im Vorfeld des Merk- und Testreizes auftraten.

Der Vergleich der Vorbereitungs- mit der Behaltensphase wurde allerdings nur auf der deskriptiven Ebene betrachtet. In weiterfolgenden Analysen könnte zur Ermittlung topographischer Unterschiede zusätzlich ein statistischer Kontrast beider Zeitfenster durchgeführt werden.

Die Betrachtung der Aktivitäten in der Behaltensphase im Frequenzbereich von 40-100 Hz ließ keine Unterteilung in unterschiedliche Cluster zu und zeigte im Multiplot eine großflächig erhöhte GBA in zentroparietalen und links temporalen Bereichen. Eine erhöhte GBA in rechts präfrontalen Arealen konnte zunächst nicht ermittelt werden. Wurden jedoch weniger stringent gewählte Parameter verwendet, konnte auch ein präfrontaler Effekt beobachtet, bzw. angelehnt an die hypothesengetriebene Analyse, reproduziert werden. In Abbildung 4.18 wurde dies durch die Reduzierung der Nachbarschaftsbeziehungen zwischen nebeneinanderliegenden Sensoren erreicht. Die zuvor festgelegte Voraussetzung, dass mindestens ein benachbarter Sensor ebenfalls einen signifikanten Effekt aufweisen muss, damit ein Sensor als signifikant eingestuft werden kann, wurde auf null reduziert. Hierdurch konnte auch im Frequenzbereich von 40-100 Hz ein rechts präfrontaler Cluster (roter Kreis in Abbildung 4.18) während der Behaltensphase nachgewiesen werden. In der Behaltensphase scheint der präfrontale Cluster demnach nur unter Anwendung weniger stringenter Parameter sichtbar zu werden. Dies könnte vermutlich daran liegen, dass im Gegensatz zur hypothesengetriebenen Analyse die Cluster nicht einzeln betrachtet werden können und dadurch die hochsignifikanten zentroparietalen GBA verstärkt in den Vordergrund treten.

LAT – FREQ

Behaltensphase: 2,2-3 s

Frequenz: 40-100 Hz

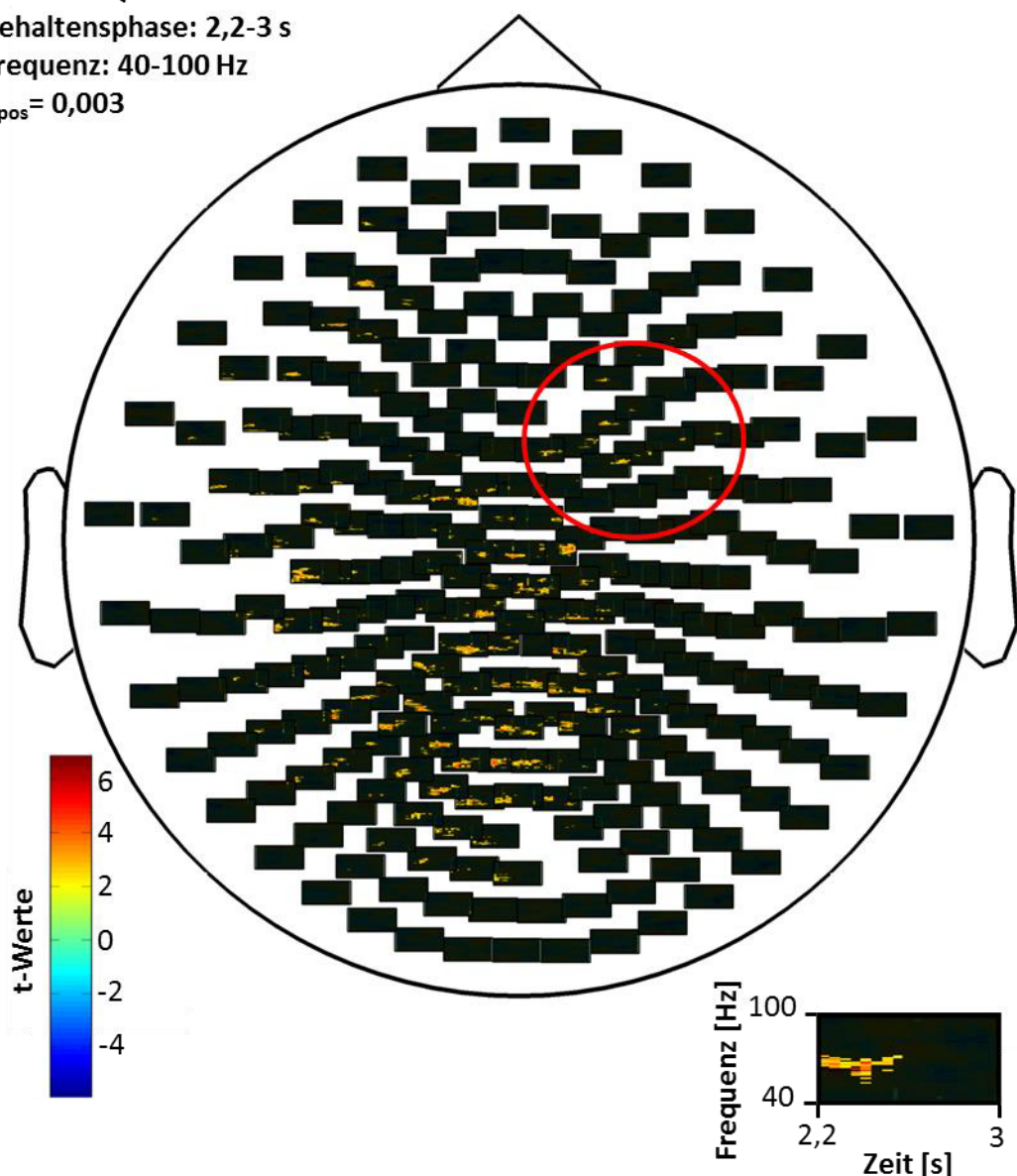
 $p_{\text{pos}} = 0,003$ 

Abbildung 4.18: LAT - FREQ- Kontrast in der Behaltensphase mit weniger stringenten Parametern

Die erhöhte GBA zeigte sich für LAT in zentroparietalen, links temporalen sowie rechts präfrontalen (roter Kreis) Bereichen.

Insgesamt zeigte sich im Mittel über alle signifikanten Sensoren der Behaltensphase eine Spannweite der erhöhten GBA von 2,2-2,9 s sowie 40-77 Hz (Abbildung 4.11 B). Verglichen mit der hypothesengetriebenen Vorgehensweise war der stärkste Effekt jedoch ebenfalls in einem engeren Zeit- und Frequenzbereich von ca. ~2,3-2,6 s und 50-65 Hz am deutlichsten zu sehen. Beide Vorgehensweisen resultieren für die Vorbereitungs- als auch für die Behaltensphase in ähnlichen Ergebnissen, wodurch die Robustheit bzw. die Validität der Sensor-Level-Ergebnisse bekräftigt werden konnte.

Interessanterweise zeigte sich nur im Gammaband von 50-65 Hz ein signifikanter Unterschied, der in keinem anderen Frequenzbereich (Alpha- und Betaband) nachgewiesen werden konnte. Dieser schmalbandige Gamma-Frequenzbereich scheint maßgeblich an der Verarbeitung räumlich-auditorischer Prozesse beteiligt zu sein, der zum einen zur Koordination antizipatorischer Prozesse sowie zur Aufrechterhaltung der Stimulusrepräsentation im KZG dienen könnte. Bereits bei Kaiser et al. (2009) wurde für die räumliche Aufgabe eine signifikante erhöhte GBA in einem schmalen Gammafrequenzbereich von 55-64 Hz in Antizipation des Teststimulus ermittelt. Dieser Frequenzbereich ähnelt dem hier ermittelten Frequenzbereich von 50-65 Hz, und scheint demnach bei der Antizipation räumlicher Reizmerkmale im Vorfeld der Aufgabenbearbeitung, sowie vor dem Abgleich mit dem Teststimulus eine wichtige Rolle zu spielen. Allerdings berichteten Kaiser et al. (2009) ebenfalls während der auditorisch spektralen Aufgabe eine signifikant erhöhte iGBA in Frequenzbereichen zwischen 76-84 Hz in Antizipation des Teststimulus. In der vorliegenden Studie konnte jedoch auf der Sensorebene weder in Antizipation des Merkstimulus noch in der Antizipation des Teststimulus eine erhöhte GBA in FREQ beobachtet werden.

Auch durch die Anwendung der Quellen-Analyse konnte lediglich für LAT eine signifikant erhöhte GBA während der Behaltensphase ermittelt werden, die jedoch wie in der Vorbereitungsphase nur bei Betrachtung des Frequenzbereichs von 40-100 Hz sichtbar wurde. Ähnlich wie bei den Quellen-Ergebnissen der Vorbereitungsphase konnte für LAT eine signifikant erhöhte GBA in präfrontalen sowie rechts posterior-parietalen und temporalen Regionen beobachtet werden. Im Vergleich zur Vorbereitungsphase waren diese Effekte allerdings etwas stärker ausgeprägt. Der Frequenzbereich von 50-65 Hz zeigte zwar übereinstimmende Tendenzen mit dem Quellen-Ergebnis bei 40-100 Hz, doch es konnte wiederum keine Signifikanz im LAT – FREQ-Kontrast ermittelt werden.

Zusammenfassend ließ sich zeigen, dass eine Differenzierung zwischen der räumlichen und spektralen Verarbeitung akustischer Reizmerkmale bereits im Vorfeld der Aufgabenbearbeitung sowie in der Behaltensphase (vor dem Abgleich mit dem Teststimulus) nachgewiesen werden konnte. Allerdings konnte im LAT – FREQ-Kontrast nur eine signifikant erhöhte GBA für LAT, jedoch nicht für FREQ nachgewiesen werden. LAT zeigte auf der Sensorebene in der Vorbereitungs- und Behaltensphase eine erhöhte GBA in präfrontalen Regionen, die als neuronales Netzwerk der räumlich-auditorischen Aufmerksamkeitsausrichtung dienen könnte (Alho et al., 1999; Degerman et al., 2006; Lee et al., 2013). Während der Behaltensphase zeigte sich auf der Sensorebene zusätzlich über zentroparietalen Regionen eine erhöhte GBA, die auf der Quellenebene leicht verschoben in rechts posterior-parietalen und temporalen Regionen ermittelt wurde. Topographisch betrachtet könnten diese Regionen dem auditorischen „Wo“-Pfad zugerechnet werden, der während räumlich-auditorischer Gedächtnisprozesse eine wichtige Rolle zu spielen scheint (Kaiser, Walker, Leiber, & Lutzenberger, 2005; Lutzenberger et al., 2002; Rauschecker et al., 1995). Die Ergebnisse der Quellen-Analyse konnten die Sensor-Level-Ergebnisse weitestgehend bestätigen. Die Quellen-Ergebnisse zeigten allerdings bereits in der Vorbereitungsphase, abgesehen von den präfrontalen Aktivierungen, auch eine erhöhte GBA

in posterior-parietalen und temporalen Regionen. Diese Aktivierungen ähneln, wenn auch in schwächerer Ausprägung, den Quellen-Ergebnissen der Behaltensphase. Die posterior-parietalen und temporalen Regionen könnten einerseits zusammen mit den präfrontalen Regionen ein räumliches Aufmerksamkeitsnetzwerk widerspiegeln, andererseits könnten sie auch als Teil des auditorischen „Wo“-Pfads angesehen werden.

Durch weiterführende Analysen wäre demnach zu klären, ob das räumliche Aufmerksamkeitsnetzwerk aufgrund der akustischen Stimulation ebenfalls den auditorisch-räumlichen „Wo“-Pfad miteinschließt, oder ob die räumliche Aufmerksamkeitsausrichtung und die auditorisch-räumliche Stimulusverarbeitung in getrennten Netzwerken anzusiedeln sind. Hierfür könnten zum einen funktionelle Konnektivitätsanalysen angewandt werden, die die funktionellen Beziehungen bzw. die Konnektivitätsmuster auf Basis gemeinsamer Aktivitätsänderungen zwischen neuronal verteilten Netzwerken beschreiben. Zudem könnte die Berechnung der Transferentropie zur Lösung der Fragestellung bezüglich kortiko-kortikaler Interaktionen dienen (siehe hierfür (Lindner et al., 2011; Wibral et al., 2011)). Die Transferentropie ist ein Maß für nichtlineare gerichtete Interaktionen und wird zur Analyse des kausalen Zusammenhangs zwischen neuronalen Netzwerken angewandt, ohne vorab ein spezifiziertes Interaktionsmodell zu definieren.

In einer Nachfolgestudie wäre zu klären, weshalb sich im LAT – FREQ-Kontrast einzig bei LAT eine signifikant erhöhte GBA ermitteln ließ. Wie bereits diskutiert, wurden keine signifikanten Performanzunterschiede zwischen LAT und FREQ ermittelt, obwohl der Fragebogen im Nachhinein aufzeigte, dass viele Probanden FREQ als eher leicht empfunden hatten, wohingegen LAT häufig als schwer eingestuft wurde. Eventuell waren die verwendeten Stimuli für FREQ weniger gut geeignet als für LAT. Mittels einer präziseren Vortestung könnte in weiterfolgenden Studien nicht nur die Performanz, sondern auch der individuell „empfundene“ Schwierigkeitsgrad im Vorfeld der MEG-Messung erhoben werden. Hierdurch könnten die LAT und FREQ eventuell noch besser aneinander angeglichen werden, um ein geeignetes Stimulusmaterial mit einem ausgewogenen Schwierigkeitsgrad sowie Schwierigkeitsempfinden zu erhalten.

5 Allgemeine Diskussion

5.1 Unterschiede bzw. Vor- und Nachteile der zwei Studiendesigns

Ziel beider Studien war es der Frage nachzugehen, ob es antizipatorische oszillatorische Signale gibt, die bei auditorischen Kurzzeitgedächtnisaufgaben als aufgabenspezifische Vorbereitungsaktivitäten dienen. Hierfür wurden MEG-Messungen bei gesunden Probanden durchgeführt, die während der Aufzeichnung der magnetischen Hirnsignale eine *delayed-matching-to-sample* Aufgabe bearbeiteten. Diese Aufgabe bestand dabei aus einem Kurzzeitgedächtnis-Paradigma, das den Abgleich von zwei akustischen Stimuli (Merkreiz (S1) und Testreiz (S2)) erforderte, die durch eine Behaltensphase voneinander getrennt dargeboten wurden. Die Grundstruktur der auditorischen Reizdarbietung eines Durchgangs war in beiden Studien gleichermaßen aufgebaut und bestand aus unterschiedlichen Abschnitten: Baselinephase, Vorbereitungs- oder präparatorische Phase, auditorischer Merkreiz (S1), Behaltensphase und auditorischer Testreiz (S2).

Will man die Resultate beider Studien miteinander vergleichen, sind jedoch folgende Unterschiede im Aufbau und Ablauf der Studien zu beachten. In der ersten Studie wurde ein Blockdesign verwendet, welches die folgenden 3 Aufgabenblöcke beinhaltete: Lateralisationsaufgabe (LAT), Frequenzaufgabe (FREQ) und passive Kontrollaufgabe (PASS). Durch eine verbale Ansage („Richtung“, „Tonhöhe“ und „Nur Anhören“) wurde den Probanden zu Beginn jedes Aufgabenblocks mitgeteilt, welche Aufgabe zu bearbeiten war. Je nach Ansage, sollte der Merk- und Testreiz entweder hinsichtlich des Lateralisationswinkels oder der Frequenz miteinander verglichen werden. Im passiven Kontrollblock war die Reizdarbietung nur passiv anzuhören. Die aus gefiltertem Rauschen erstellten Merk- und Testreize unterschieden sich entweder durch einen interauralen Zeitversatz, oder durch ihre zentrale Frequenz. Sie wurden für je 800 ms mit einer im Vergleich zum Hintergrundrauschen höheren Intensität dargeboten.

Der Ablauf der zweiten Studie erfolgte hingegen in pseudorandomisierter Reihenfolge, wodurch die Aufgabendarbietung von Durchgang zu Durchgang zufällig wechselte. Zudem gab es noch eine „Beides“-Aufgabe, bei der beide Dimensionen (Lateralisation und Frequenz) aufgabenrelevant waren. Wie bereits in Kapitel 4.5.1 diskutiert, wurde die „Beides“-Aufgabe aufgrund deren geringeren Aufgabenschwierigkeit nicht ausgewertet. Im Unterschied zur ersten Studie wurde die Vorbereitungsphase von 800 ms auf zwei Sekunden verlängert und die Versuchspersonen bekamen während der ersten 500 ms zusätzlich zum weißen Hintergrundrauschen einen der vier visuellen Hinweisreize („Richtung“, „Tonhöhe“, „Beides“ oder „Pause“) eingeblendet. Je nach Hinweisreiz waren wiederum der Lateralisationswinkel und/oder die Frequenz zwischen Merk- und Testreiz zu vergleichen. Die S1- und S2-Stimuli wurden in der zweiten Studie, wie auch in Vorgängerstudien zum auditorischen KZG, nur für 200 ms dargeboten (Kaiser, Heidegger, Wibral, et al., 2008). Die beiden Stimuli wurden aus *regular-interval-noise* (RIN) generiert, wodurch die Rauschstimuli eine zeitliche Regelmäßigkeit im akustischen Spektrum aufwiesen. Diese zeitlich repetitive Struktur der Rauschstimuli wurde bereits in einer Studie von Griffiths et al. (2010) verwendet und schien

zur Untersuchung von GBA gut geeignet zu sein (für Informationen zu den verwendeten Stimuli siehe Kapitel 4.2.3 und 4.2.4).

Die im Vergleich zur ersten Studie relativ kurze Dauer der Merk- und Testreize sollte zum einen die Anforderungen der Kurzzeitgedächtnisaufgabe erhöhen und zum anderen die Dauer der Durchgänge so kurz wie möglich halten. Trotz allem musste aufgrund der zwei Sekunden langen Vorbereitungsphase, bzw. durch das Einblenden des visuellen Hinweisreizes, bei der pseudorandomisierten Darbietung eine Verlängerung der Durchgänge hingenommen werden. Dies hatte zur Folge, dass eventuell in den einzelnen Durchgängen mehr Artefakte z.B. durch Blinzeln oder Muskelanspannungen auftreten konnten. Deshalb ist es generell empfehlenswert, die Durchgänge so kurz wie möglich zu halten, um die Anzahl artefaktfreier Durchgänge zu erhöhen. Das in der ersten Studie verwendete Blockdesign hatte den Vorteil, dass pro Aufgabenblock nur eine Ansage für alle nachfolgenden Durchgänge nötig war. Hierdurch konnte die Vorbereitungsphase und somit auch die gesamte Durchgangslänge kürzer gehalten werden. Außerdem bestand die Vermutung, dass sich die Erwartungshaltung innerhalb eines Aufgabenblocks kontinuierlich aufbauen könnte und somit stärker in Erscheinung tritt als dies bei einem pseudorandomisierten Ablauf der Fall wäre. Diese Hypothese konnte allerdings nicht bestätigt werden. Vielmehr schien es so, als ob Adaptationseffekte aufgrund der Aufgabenwiederholung innerhalb eines Blocks zu einer verminderten antizipatorischen Aktivität führten. Zumindest könnte dies erklären, weshalb in der ersten Studie im direkten Vergleich von LAT und FREQ keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden konnten. In der zweiten Studie konnte hingegen ein signifikanter Unterschied im LAT – FREQ-Kontrast ermittelt werden. Dies könnte zum einen an der Verwendung des pseudorandomisierten Designs liegen, wodurch für jeden Durchgang je nach visuellem Hinweisreiz eine neue Erwartungshaltung aufgebaut werden musste. Durch das Wechseln der Aufgaben könnte eine höhere Erwartungshaltung generiert worden sein, da sich der Proband von Durchgang zu Durchgang auf eine andere Aufgabe vorbereiten musste. Zum anderen darf nicht vernachlässigt werden, dass im Gegensatz zur ersten Studie eine individuelle Anpassung der Aufgabenschwierigkeiten erfolgte. Hierdurch konnte über die komplette MEG-Messung ein ausgeglichenes Schwierigkeitsniveau für LAT und FREQ erreicht werden. In der ersten Studie wurden die Aufgabenschwierigkeiten an Hand von Vortestungen festgelegt, wodurch individuelle Aufgabenpräferenzen sowie Lerneffekte während der MEG Messung nicht berücksichtigt werden konnten. Dies könnte dazu geführt haben, dass im Laufe der MEG-Messung LAT oder FREQ in einzelnen Messblöcken als schwieriger oder leichter empfunden wurde, wobei dieser Effekt in der gemittelten Performanz nicht sichtbar wurde und deshalb nur vermutet werden kann.

Hervorzuheben ist jedoch, dass im Gegensatz zur zweiten Studie das aufgabenirrelevante Reizmerkmal zwischen Merk- und Testreiz immer unverändert blieb, wodurch es im Prinzip ausreichte, sich lediglich auf eine Änderung zwischen Merk- und Testreiz zu konzentrieren. Die eigentliche Reizdimension, spektral oder räumlich, konnte demnach völlig außer Acht gelassen werden, um die Aufgabe korrekt zu beantworten. Hierdurch könnte es in der ersten Studie zu einem Ausbleiben des gesuchten Effekts in den auditorischen „Was“- und „Wo“-Pfad gekommen sein. Diese Problematik führte dazu, dass wir die zweite Studie so

konzipierten, dass unabhängig von der zu beachtenden Reizdimension auch eine Abweichung im irrelevanten Reizmerkmal erfolgen konnte. Somit waren die Probanden gezwungen, sich spezifisch auf die jeweilige aufgabenrelevante Dimension zu konzentrieren, ohne einzig darauf zu achten, ob ein Unterschied zwischen Merk- und Testreiz vorlag oder nicht (siehe Kapitel 3.5.5).

Des Weiteren zeigten die Ergebnisse der ersten Studie, dass auch dem Aufbau der Antwortphase sowie der Art der Antwortgabe, eine große Beachtung geschenkt werden sollte. Erfolgte die Antwortgabe des Probanden durch eine motorische Bewegung wie z.B. ein Tastendruck oder das Anheben eines Fingers, induzierte dies gleichzeitig unerwünschte motorische Hirnaktivitäten. Deshalb ist es wichtig, bei allen Aufgaben eine Antwort zu fordern. Selbst bei einer passiven Kontrollbedingung ist dies zu empfehlen, da ansonsten im Kontrast mit einer aktiven Bedingung mit Antwortgabe hauptsächlich ein neuronaler Unterschied basierend auf unterschiedlichen motorischen Anforderungen ermittelt werden könnte. Dies zeigte sich in der ersten Studie sehr eindrucksvoll beim Vergleich der passiven Kontrollbedingung mit LAT oder FREQ. Beide Kontraste (LAT-PASS und FREQ-PASS) wiesen eine zentral betonte Beta-Synchronisation auf, die vermutlich durch einen Rebound-Effekt der motorischen Aktivität in der Antwortphase hervorgerufen wurde. Dieses Ergebnis zeigt, dass es nicht nur wichtig ist, die motorischen Anforderungen in allen Aufgaben vergleichbar zu halten, sondern auch ein ausreichend großes Zeitfenster für die Antwortphase bzw. zwischen den einzelnen Durchgängen zu wählen. Ist die Antwortphase oder das Inter-Trial-Intervall zu kurz gewählt, kann die motorische Aktivität, ausgelöst durch die Antwortgabe am Ende des Durchgangs, bis zum darauffolgenden Durchgang anhalten. Somit könnte die Vorbereitungsaktivität bzw. die mit der Erwartungshaltung verbundene neuronale Aktivität, durch die motorische Aktivität und den damit verbundenen Rebound-Effekt, überlagert worden sein. Aufgrund dieser Erkenntnis wählten wir in der zweiten Studie eine längere Antwortphase, sowie ein längeres Inter-Trial-Intervall und forderten zusätzlich während der passiven Kontrollbedingung eine Antwortgabe.

Insgesamt hat sich im Vergleich beider Studiendesigns gezeigt, dass die Verwendung eines pseudorandomisierten Designs in Kombination mit der Darbietung salienter RIN-Stimuli sowie einer ausgeglichenen Antwortgabe zwischen den Aufgaben ein vielversprechender Ansatz zur Untersuchung von antizipatorischen Aktivitäten ist. Dies kann auch durch die Gegenüberstellung der Ergebnisse beider Studien deutlich gemacht werden. Bei der Anwendung eines Blockdesigns (erste Studie) konnte lediglich ein signifikanter neuronaler Aktivitätsunterschied im Vergleich der aktiven Aufgaben mit der passiven Kontrollbedingung (LAT – PASS- und FREQ – PASS) gefunden werden. Mittels der pseudorandomisierten Folgestudie konnte hingegen auch im direkten Kontrast der beiden aktiven Aufgaben (LAT – FREQ) ein signifikanter Aktivitätsunterschied ermittelt werden. Zudem zeigte sich im LAT – PASS- und FREQ – PASS-Kontrast der ersten Studie eine signifikant erhöhte Beta-Aktivität, die jedoch nicht auf die unterschiedlichen Reizmerkmale der verschiedenen Aufgaben zurückzuführen war, sondern höchstwahrscheinlich durch die motorische Aktivität des vorangegangenen Durchgangs verursacht wurde. Weiterhin zeigten sich im LAT – PASS-Kontrast weitere Effekte im Alpha- und Gamma-Band, die jedoch schwächer ausgeprägt

waren als die Effekte im Beta-Band. Für LAT war eine erhöhte Alpha-Aktivität sowie eine verringerte Gamma-Aktivität über posterior-okzipitalen Sensoren ermittelt worden, die als Deaktivierung von nicht aufgabenrelevanten (visuellen) kortikalen Arealen interpretiert wurde. Allerdings konnte weder im Alpha- noch im Gamma-Band ein ähnlicher Effekt auf der Quellenebene repliziert werden. Die verminderte Gamma-Aktivität zeigte sich auf der Quellenebene im rechten Cerebellum, wobei gleichzeitig eine erhöhte Gamma-Aktivität im rechten Frontalkortex zu verzeichnen war. Im Temporalkortex zeigte sich hingegen eine verminderte Alpha-Aktivität. Diese unerwarteten Quellen-Ergebnisse ließen sich nur schwer interpretieren und legen nahe, dass die Effekte des Alpha- und Gamma-Bandes eventuell nicht stark genug waren, um durch die verwendete „beamforming“-Analyse präzise genug erfasst zu werden.

Aufbauend auf diesen Erkenntnissen wurde in der Folgestudie ein pseudorandomisiertes KZG-Paradigma angewandt und zugleich eine motorische Antwort in allen Aufgaben (einschließlich PASS) gefordert. Der zuvor beobachtete Effekt einer erhöhten Beta-Synchronisation über sensomotorischen Arealen wurde in der Folgestudie durch die ausgeglichene motorische Aktivität aller Aufgaben nicht mehr ermittelt. Dies bekräftigte weiterhin die Hypothese, dass der beobachtete Beta-Anstieg der ersten Studie durch motorische Prozesse hervorgerufen wurde. Wie bereits erwähnt gelang es mittels des pseudorandomisierten Designs, antizipatorische Aktivitäten im direkten Kontrast von LAT und FREQ zu ermitteln. In der Vorbereitungsphase zeigte sich dabei für LAT eine erhöhte GBA über rechts präfrontalen Regionen. Dieser Befund zeigte sich ebenso während der Behaltensphase und wurde zusätzlich von einer erhöhten GBA über posterior-parietalen und temporalen Regionen begleitet. Die signifikant erhöhte GBA über präfrontalen Regionen wurde mit räumlichen Aufmerksamkeitsprozessen in Zusammenhang gebracht. Diese könnten in Antizipation der räumlich-auditorischen Aufgabenbearbeitung auftreten und somit zur Vorbereitung auf die Verarbeitung von Merk- und Teststimulus dienen. Der zusätzliche Effekt in der Behaltensphase über posterior-parietalen und temporalen Regionen deutet auf eine Aktivierung des dorsalen „Wo“-Pfads hin und diente eventuell zur Aufrechterhaltung der räumlich-auditorischen Gedächtnisrepräsentation. Zudem ließen sich die Effekte der antizipatorischen GBA auch mittels einer Quellen-Analyse replizieren, wodurch die vorliegenden Befunde nochmals bekräftigt und bestätigt wurden.

Eine signifikant erhöhte GBA für FREQ konnte allerdings weder auf Sensor- noch auf der Quellenebene ermittelt werden. Folglich stellt sich die Frage, weshalb für FREQ kein signifikanter Unterschied im LAT–FREQ-Kontrast gefunden werden konnte. Die Verhaltensdaten zeigten zwar keinen signifikanten Unterschied in der Performanz beider Aufgaben, doch vermutlich könnte es trotz der individuellen Abstimmung der Aufgabenschwierigkeiten zu einem Ungleichgewicht in der Salienz zwischen LAT und FREQ gekommen sein. Diese Annahme wird durch die Auswertung des Fragebogens gestützt, in dem der überwiegende Anteil der Probanden angab, LAT als schwieriger empfunden zu haben. Die empfundene Aufgabenanforderung für FREQ war somit geringer und könnte zu einer verminderten neuronalen Aktivierung während der spektral-auditorischen Aufgabe geführt haben. Diese Vermutung verdeutlicht, dass die Anpassung der gemessenen und

empfundene Schwierigkeiten zwischen unterschiedlichen Aufgaben eine wichtige Voraussetzung zu sein scheint, um die feinen neuronalen Aktivitätsunterschiede bei der Verarbeitung der unterschiedlichen Reizmerkmale sichtbar zu machen. Zudem berichteten einige Probanden, dass sie bei der Bearbeitung der auditorisch-räumlichen KZG-Aufgabe visuell-räumliche Strategien anwandten. Hierbei stellten sie sich die akustischen Stimuli bildlich, in einem bestimmten Winkel neben ihrem Kopf, vor. Somit könnten beides, die auditorisch- und visuell-räumliche Verarbeitungsprozesse, zur Bewältigung der räumlichen KZG-Aufgabe herangezogen worden sein. Einen ähnlichen Sachverhalt beobachteten auch Lee et al. (2013), die infolgedessen vermuteten, dass die räumliche Verarbeitung auditorischer sowie visueller Stimuli in einem großen supramodalen Netzwerk stattzufinden scheint. Dieses großflächige neuronale Netzwerk, das während räumlicher Verarbeitungsprozesse in Anspruch genommen wird, induziert möglicherweise eine stärkere neuronale Aktivierung im Vergleich zu spektralen Verarbeitungsprozessen und wäre demnach leichter nachweisbar.

Abschließend lässt sich feststellen, dass bereits kleine Änderungen im Studiendesign große Auswirkungen auf die untersuchte Hirnaktivität haben können. Obwohl die Grundstruktur der einzelnen Durchgänge in beiden durchgeführten Studien sehr ähnlich war, konnten keine vergleichbaren Ergebnisse erreicht werden. Die Planung des Studiendesigns sollte daher wohlüberlegt sein und durch intensive Vortestungen kontrolliert werden, um mögliche Interferenzen zwischen unterschiedlichen Aufgaben auszuschließen. Als Fazit lässt sich jedoch feststellen, dass wir mittels des pseudorandomisierten Designs das Vorliegen antizipatorischer Aktivitäten nachweisen konnten, wobei die Zuordnung zu den auditorischen „Was“- und „Wo“-Pfaden nur in Teilen möglich war.

5.2 Schlussfolgerung & Ausblick

Mittels MEG konnten antizipatorische oszillatorische Aktivitäten für den Vergleich einer auditorisch-räumlichen Kurzzeitgedächtnisaufgabe mit einer spektralen Aufgabe identifiziert werden. Dies gelang jedoch nur bei Anwendung eines pseudorandomisierten KZG-Paradigmas, bei dem die Aufgaben von Durchgang zu Durchgang wechselten. Wurde ein Paradigma verwendet, in welchem die Durchgänge zu separaten Aufgabenblöcken zusammengefasst und hintereinander dargeboten wurden, konnte kein Aktivitätsunterschied im LAT - FREQ-Kontrast ermittelt werden. Das blockweise Studiendesign erwies sich demzufolge als ungeeignet, wohingegen das pseudorandomisierte Design einen geeigneten Stimulationsablauf zur Analyse von Vorbereitungsaktivitäten bot.

Die Analyse der pseudorandomisierten Studie offenbarte eine signifikant erhöhte GBA für LAT, die während der Vorbereitungs- und Behaltensphase über präfrontalen Arealen auftrat. Diese Beobachtung könnte als genereller räumlicher Aufmerksamkeitsmechanismus interpretiert werden, der in Antizipation des Merk- und Teststimulus auftrat. In der Behaltensphase zeigte sich zusätzlich eine erhöhte GBA über posterior-parietalen und temporalen Regionen, die ebenfalls nur LAT kennzeichnete. Vermutlich diene diese

Aktivierung über dorsalen Arealen zur Aufrechterhaltung auditorisch-räumlicher Gedächtnisrepräsentationen und könnte somit dem auditorischen „Wo“-Pfad zugeordnet werden. Erhöhte GBA für FREQ im Vergleich zu LAT wurde dagegen nicht gefunden.

Da die Zuordnung der neuronalen Aktivitätsdifferenzen zu den anatomischen Hirnstrukturen auf der Sensorebene nur bedingt möglich ist und die Quellen-Analyse durch das inverse Problem mathematischen Einschränkungen unterliegt, ist eine präzise anatomische Beschreibung der gefundenen Effekte nur begrenzt möglich. Um in Zukunft eine präzisere Lokalisation der neuronalen Aktivitätsdifferenzen zu den zugrundeliegenden anatomischen Hirnstrukturen zu gewährleisten, wäre eventuell eine kombinierte Messung von MEG und EEG eine geeignete Lösung. Durch diese simultane Datenerhebung und die anschließende Kombination der komplementären physikalischen Eigenschaften der magnetischen und elektrischen Felder wird eine hohe räumlich-zeitliche Präzision der zu beschreibenden Stromquelle erreicht (Sharon, Hämäläinen, Tootell, Halgren, & Belliveau, 2007). Die kombinierte MEG/EEG-Messung könnte somit zu einer genaueren Lokalisierung der antizipatorischen Aktivitäten dienen und folglich eine valide Zuordnung zu den zugrundeliegenden Hirnstrukturen gewährleisten.

Die vorgestellten Ergebnisse der pseudorandomisierten KZG-Studie bestätigten das Vorliegen antizipatorischer Aktivitäten, die im Vorfeld eines Ereignisses auftreten. Unklar bleibt allerdings, weshalb diese einzig für LAT und nicht für FREQ gefunden werden konnten. Die Zuordnung aufgabenbezogener antizipatorischer Aktivitäten gemäß den auditorischen Verarbeitungspfaden konnte nur für den dorsalen „Wo“-Pfad bzw. für die auditorisch-räumliche Aufgabe während der Behaltensphase erbracht werden. Ein möglicher Grund hierfür ist vermutlich in der individuell empfundenen Aufgabenschwierigkeit begründet. Obwohl zwischen den unterschiedlichen Aufgaben eine ausgeglichene Performanz ermittelt wurde, wies der im Anschluss der MEG-Messung verteilte Fragebogen auf Aufgabenpräferenzen hin. Probanden stuften dabei häufig LAT als schwer ein, wohingegen die FREQ oftmals als leicht empfunden wurde. Um dies anzugleichen, wäre eventuell sowohl eine regelmäßige Abfrage der empfundenen Aufgabenschwierigkeiten im Laufe der MEG-Messung, als auch eine präzisere Schwierigkeitsabstimmung zwischen den Aufgaben sinnvoll. Zum Beispiel könnte nach jedem Messblock die gemessene Schwierigkeit durch eine zusätzliche Befragung, bezüglich der individuell empfundenen Aufgabenanforderungen, ergänzt werden. Eine andere Möglichkeit könnte eine adaptive Schwierigkeitsanpassung sein, die von Durchgang zu Durchgang durchgeführt wird. Anstatt wie zuvor lediglich nach jedem Messblock die Schwierigkeiten anzupassen, würde bei dieser Methode bereits nach jedem Durchgang die eventuell auftretenden Performanzunterschiede reguliert bzw. korrigiert werden. Hierfür wäre ein programmierter Schwellen-Algorithmus denkbar, der während der MEG-Aufzeichnung die Schwierigkeiten der unterschiedlichen Aufgaben über mathematische Routinen automatisch anpasst. Grundsätzlich sollte jedoch bedacht werden, dass eine adaptive Stimulusanpassung auch eine verminderte Aufgabenanforderung nach sich ziehen kann. Die Probanden würden durch die adaptive Schwierigkeitsregulierung z. B. nach jeder falschen Antwort eine vereinfachte Version der Aufgabe für den nächsten Durchgang erhalten, wodurch die generelle Anforderung der KZG-Aufgabe vermindert

werden würde. Somit erzielen die Probanden auch ohne hohe Motivation, bzw. mit geringen kognitiven Anstrengungen, eine hohe Performanz. Dies ist jedoch ein allgemeines Problem adaptiver Verfahren, weshalb darauf geachtet werden muss, die Anforderungen trotz allem auf einem angemessenen Schwierigkeitsniveau zu halten. Ansonsten kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine niedrige Aufgabenanforderung zu einer sinkenden Erwartungshaltung und einer geringen Aufmerksamkeit führt, wodurch letztendlich auch die antizipatorischen Aktivitäten weniger stark ausgeprägt sein könnten.

Die Messung aufgabenspezifischer Vorbereitungsaktivitäten benötigt demnach ein sorgfältig ausgewähltes Stimulationsdesign, das eine präzise Anpassung der zu untersuchenden Reizmerkmale ermöglicht. Nur unter diesen Bedingungen lassen sich die aufgabenspezifischen Unterschiede einzig auf die verschiedenen Reizmerkmale (spektral- und räumlich-auditorisch) zurückführen. Ist dies nicht gewährleistet, riskiert man zudem, dass die aufgabenspezifischen antizipatorischen Aktivitäten durch z.B. parallel auftretende Schwierigkeitsdifferenzen und die dadurch verursachten neuronalen Aktivitäten überlagert werden, oder generell zu schwach ausgeprägt sind, um signifikant in Erscheinung zu treten.

6 Literatur

- Ahveninen, J., Jääskeläinen, I. P., Raij, T., Bonmassar, G., Devore, S., Hämäläinen, M., ... Belliveau, J. W. (2006). Task-modulated “what” and “where” pathways in human auditory cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(39), 14608–13. doi:10.1073/pnas.0510480103
- Alain, C., Arnott, S. R., Hevenor, S., Graham, S., & Grady, C. L. (2001). “What” and “where” in the human auditory system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(21), 12301–6. doi:10.1073/pnas.211209098
- Alho, K., Medvedev, S. V., Pakhomov, S. V., Roudas, M. S., Tervaniemi, M., Reinikainen, K., ... Näätänen, R. (1999). Selective tuning of the left and right auditory cortices during spatially directed attention. *Brain research. Cognitive brain research*, 7(3), 335–41. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9838184>
- Altmann, C. F., Bledowski, C., Wibral, M., & Kaiser, J. (2007). Processing of location and pattern changes of natural sounds in the human auditory cortex. *NeuroImage*, 35(3), 1192–200. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.01.007
- Arnott, S. R., Binns, M. a, Grady, C. L., & Alain, C. (2004). Assessing the auditory dual-pathway model in humans. *NeuroImage*, 22(1), 401–8. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.01.014
- Auzou, P., Eustache, F., Etevenon, P., Platel, H., Rioux, P., Lambert, J., ... Baron, J. C. (1995). EEG ACTIVATIONS DURING TIMBRE AND PITCH DISCRIMINATION TASKS USING MUSICAL SOUNDS, 33(1), 25–37.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in cognitive sciences*, 4(11), 417–423. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11058819>
- Baddeley, A., & Hitch, G. (1974). Working memory. *Psychology of Learning and Motivation*, 8, 47–89.
- Başar-Eroglu, C., Strüber, D., Schürmann, M., Stadler, M., & Başar, E. (1996a). Gamma-band responses in the brain: a short review of psychophysiological correlates and functional significance. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 24(1-2), 101–12. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8978437>
- Başar-Eroglu, C., Strüber, D., Schürmann, M., Stadler, M., & Başar, E. (1996b). Gamma-band responses in the brain: a short review of psychophysiological correlates and

- functional significance. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 24(1-2), 101–12.
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2009a). Das auditorische und das vestibuläre System. In: Engel, A. K. (Hrsg.), *Neurowissenschaften- Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie* (p. 980 (377–414)). Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2009b). Gehirnrhythmen und Schlaf. In: Engel, A. K. (Hrsg.), *Neurowissenschaften- Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie* (p. 980 (657–666)). Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Békésy, G. Von. (1960). *Experiments in hearing* (p. 745). New York: McGraw-Hill. Retrieved from http://asadl.org/books/01_03_11_experiments
- Bekisz, M., & Wróbel, A. (2003). Attention-dependent coupling between beta activities recorded in the cat's thalamic and cortical representations of the central visual field. *European Journal of Neuroscience*, 17(2), 421–426. doi:10.1046/j.1460-9568.2003.02454.x
- Belin, P., & Zatorre, R. J. (2000). “What”, “where” and “how” in auditory cortex. *Nature neuroscience*, 3(10), 965–6. doi:10.1038/79890
- Berger, H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87, 527–570.
- Bidet-Caulet, A., & Bertrand, O. (2005). Dynamics of a temporo-fronto-parietal network during sustained spatial or spectral auditory processing. *Journal of cognitive neuroscience*, 17(11), 1691–703. doi:10.1162/089892905774589244
- Bilecen, D., Scheffler, K., Schmid, N., Tschopp, K., & Seelig, J. (1998). Tonotopic organization of the human auditory cortex as detected by BOLD-FMRI. *Hearing research*, 126(1-2), 19–27. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9872130>
- Bisiach, E., Cornacchia, L., Sterzi, R., & Vallar, G. (1984). Disorders of perceived auditory lateralization after lesions of the right hemisphere. *Brain*, 37–52. Retrieved from <http://brain.oxfordjournals.org/content/107/1/37.short>
- Bledowski, C., Kaiser, J., & Rahm, B. (2010). Basic operations in working memory: contributions from functional imaging studies. *Behavioural brain research*, 214(2), 172–9. doi:10.1016/j.bbr.2010.05.041

- Bledowski, C., Kaiser, J., Wibral, M., Yildiz-Erzberger, K., & Rahm, B. (2012). Separable neural bases for subprocesses of recognition in working memory. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 22(8), 1950–8. doi:10.1093/cercor/bhr276
- Blonder, L., Bowers, D., & Heilman, K. (1991). The role of the right hemisphere in emotional communication. *Brain*, 1115–1127. Retrieved from <http://brain.oxfordjournals.org/content/114/3/1115.short>
- Bonnefond, M., & Jensen, O. (2012). Alpha oscillations serve to protect working memory maintenance against anticipated distracters. *Current biology : CB*, 22(20), 1969–74. doi:10.1016/j.cub.2012.08.029
- Borod, J. C., Andelman, F., Obler, L. K., Tweedy, J. R., & Welkowitz, J. (1992). Right hemisphere specialization for the identification of emotional words and sentences: evidence from stroke patients. *Neuropsychologia*, 30(9), 827–44. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1407497>
- Brodmann, K. (1909). Vergleichende Lokalisierungslehre der Grosshirnrinde: in ihre Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaus. *Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag*. Retrieved from http://www.actaneuropathologicagateway.net/PDFDocuments/Books%5CBookID1578%5CChapter_frontmatter%5C978-0-387-26919-1_fm.pdf
- Brown, J. (1958). Some tests of the decay theory of immediate memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 10(1), 12–21. doi:10.1080/17470215808416249
- Büchel, C., Karnath, H.-O., & Thier, P. (2005). Methoden der kognitiven Neurowissenschaften, in: Karnath, H.-O.; Thier, P. (Hrsg.), *Neuropsychologie* (p. 763 (7–24)). Tübingen: Springer Verlag.
- Busch, N. a, Herrmann, C. S., Müller, M. M., Lenz, D., & Gruber, T. (2006). A cross-laboratory study of event-related gamma activity in a standard object recognition paradigm. *NeuroImage*, 33(4), 1169–77. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.07.034
- Carter, R. (2010). *Das Gehirn: Anatomie, Sinneswahrnehmung, Gedächtnis, Bewusstsein, Störungen*. (S. Matthiesen, K. Hofmann, & J. Wissmann, Eds.) (p. 256). München: Dorling Kindersley Verlag.
- Cohen, D. (1968). Magnetoencephalography: evidence of magnetic fields produced by alpha-rhythm currents. *Science*, (8), 18–20. Retrieved from <http://www.sciencemag.org/content/161/3843/784.short>
- Cohen, D. (1972). Magnetoencephalography: Detection of the Brain's Electrical Activity with a Superconducting Magnetometer, 3(1968), 9–11.

- Cohen, D., & Halgren, E. (2003). Magnetoencephalography (neuromagnetism). *Encyclopedia of neuroscience*, 1–7. Retrieved from <http://www.martinos.org/meg/pdfs/2003EncycNeuroSc.pdf>
- Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. (2008). The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron*, 58(3), 306–324. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627308003693>
- Cowan, N. (1999). An embedded-processes model of working memory. In A. Miyake & P. Shah (Eds.), *Models of working memory Mechanisms of active maintenance and executive control* (pp. 62–101). Cambridge University Press. doi:10.1017/S0140525X01003922
- Cowan, N. (2001). The magical number 4 in short-term memory: a reconsideration of mental storage capacity. *Behavioral and Brain Sciences*, 24(1), 87–114; discussion 114–85. doi:10.1017/S0140525X01003922
- Degerman, A., Rinne, T., Salmi, J., Salonen, O., & Alho, K. (2006). Selective attention to sound location or pitch studied with fMRI. *Brain research*, 1077(1), 123–34. doi:10.1016/j.brainres.2006.01.025
- Derrfuss, J., Brass, M., Neumann, J., & von Cramon, D. Y. (2005). Involvement of the inferior frontal junction in cognitive control: meta-analyses of switching and Stroop studies. *Human brain mapping*, 25(1), 22–34. doi:10.1002/hbm.20127
- Ehret, G. (1997). The auditory cortex. *Journal of comparative physiology. A, Sensory, neural, and behavioral physiology*, 181(6), 547–57. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9449816>
- Engel, A. K., Fries, P., & Singer, W. (2001). Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nature reviews. Neuroscience*, 2(10), 704–16. doi:10.1038/35094565
- Engel, A. K., & Singer, W. (2001). Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness. *Trends in cognitive sciences*, 5(1), 16–25. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11164732>
- Fell, J., Klaver, P., Lehnertz, K., Grunwald, T., Schaller, C., Elger, C. E., & Fernández, G. (2001). Human memory formation is accompanied by rhinal-hippocampal coupling and decoupling. *Nature neuroscience*, 4(12), 1259–64. doi:10.1038/n759
- Fries, P. (2001). Modulation of Oscillatory Neuronal Synchronization by Selective Visual Attention. *Science*, 291(5508), 1560–1563. doi:10.1126/science.1055465
- Fries, P., Scheeringa, R., & Oostenveld, R. (2008). Finding gamma. *Neuron*, 58(3), 303–5. doi:10.1016/j.neuron.2008.04.020

- Fründ, I., Schadow, J., Busch, N., Naue, N., Körner, U., & Herrmann, C. (2008). Anticipation of natural stimuli modulates EEG dynamics: physiology and simulation. *Cognitive ...*, 89–100. doi:10.1007/s11571-008-9043-3
- Galaburda, A., & Sanides, F. (1980). Cytoarchitectonic organization of the human auditory cortex. *The Journal of comparative neurology*, 190(3), 597–610. doi:10.1002/cne.901900312
- Galambos, R. (1992). A comparison of certain gamma band (40-Hz) brain rhythms in cat and man. In: Basar E, and Bullock TH, editors. *Induced Rhythms in the Brain*. In E. Basar & T. Bullock (Eds.), (pp. 201–216). Boston: Birkhaeuser.
- Galambos, R., Makeig, S., & Talmachoff, P. J. (1981). A 40-Hz auditory potential recorded from the human scalp. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 78(4), 2643–7. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=319406&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Gao, J., Parsons, L., Bower, J., Xiong, J., Li, J., & Fox, P. (1996). Cerebellum implicated in sensory acquisition and discrimination rather than motor control. *Science*, 1386(February), 1994–1996. Retrieved from <http://www.sciencemag.org/content/272/5261/545.short>
- Geschwind, N. (1974). Human brain: left-right asymmetries in temporal speech region. *Selected Papers on Language and the Brain*, 161. Retrieved from http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-010-2093-0_17
- Gonzalez Andino, S. L., Michel, C. M., Thut, G., Landis, T., & Grave de Peralta, R. (2005). Prediction of response speed by anticipatory high-frequency (gamma band) oscillations in the human brain. *Human brain mapping*, 24(1), 50–8. doi:10.1002/hbm.20056
- Gray, C. M., König, P., Engel, A. K., & Singer, W. (1989). Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature*. Retrieved from http://cogsci.uni-osnabrueck.de/~nbp/PDFs_Publications/Gray_Nature_89.pdf
- Griffiths, T. D., Kumar, S., Sedley, W., Nourski, K. V, Kawasaki, H., Oya, H., ... Howard, M. a. (2010). Direct recordings of pitch responses from human auditory cortex. *Current biology : CB*, 20(12), 1128–32. doi:10.1016/j.cub.2010.04.044
- Griffiths, T. D., Rees, a, Witton, C., Cross, P. M., Shakir, R. a, & Green, G. G. (1997). Spatial and temporal auditory processing deficits following right hemisphere infarction. A psychophysical study. *Brain : a journal of neurology*, 120 (Pt 5, 785–94. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9183249>

- Gross, J., Baillet, S., Barnes, G. R., Henson, R. N., Hillebrand, A., Jensen, O., ... Schoffelen, J.-M. (2013). Good practice for conducting and reporting MEG research. *NeuroImage*, 65, 349–63. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.10.001
- Gross, J., Kujala, J., Hamalainen, M., Timmermann, L., Schnitzler, A., & Salmelin, R. (2001). Dynamic imaging of coherent sources: Studying neural interactions in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(2), 694–9. doi:10.1073/pnas.98.2.694
- Gruber, T., Tsivilis, C. A. D., Montaldi, D., & Müller, M. M. (2004). Induced gamma band responses : an early marker of memory encoding and retrieval, 15(11), 7–11. doi:10.1097/01.wnr.0000137077
- Hackett, T., Preuss, T., & Kaas, J. (2001). Architectonic identification of the core region in auditory cortex of macaques, chimpanzees, and humans. *Journal of Comparative ...*, 222(September), 197–222. doi:10.1002/cne.1407
- Hackett, T., Stepniewska, I., & Kaas, J. (1998). Thalamocortical connections of the parabelt auditory cortex in macaque monkeys. *The Journal of comparative neurology*, 400(2), 271–86. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9766404>
- Hackett, T., Stepniewska, I., & Kaas, J. (1999). Prefrontal connections of the parabelt auditory cortex in macaque monkeys. *Brain research*, 817(1-2), 45–58. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9889315>
- Hämäläinen, M. S., Hari, R., & Ilmoniemi, R. (1993). Magnetoencephalography—theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of modern ...*. Retrieved from http://rmp.aps.org/abstract/RMP/v65/i2/p413_1
- Hämäläinen, M. S., & Sarvas, J. (1987). Feasibility of the homogeneous head model in the interpretation of neuromagnetic fields. *Physics in medicine and biology*, 32(1), 91–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3823145>
- Hari, R., Forss, N., Avikainen, S., Kirveskari, E., Salenius, S., & Rizzolatti, G. (1998). Activation of human primary motor cortex during action observation: a neuromagnetic study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(25), 15061–5. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=24575&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Hassler, U., Friese, U., Martens, U., Trujillo-Barreto, N., & Gruber, T. (2013). Repetition priming effects dissociate between miniature eye movements and induced gamma-band responses in the human electroencephalogram. *The European journal of neuroscience*, 38(3), 2425–33. doi:10.1111/ejn.12244

- Hayter, a L., Langdon, D. W., & Ramnani, N. (2007). Cerebellar contributions to working memory. *NeuroImage*, 36(3), 943–54. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.03.011
- Hebb, D. O. (1949). *The organization of behavior*. (J. W. & Sons, Ed.) (p. 335). New York. Retrieved from <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:The+Organization+of+Behavior#4>
- Herrmann, C. S., Fründ, I., & Lenz, D. (2010). Human gamma-band activity: a review on cognitive and behavioral correlates and network models. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 34(7), 981–92. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.09.001
- Herrmann, C. S., Lenz, D., & Junge, S. (2004). Memory-matches evoke human gamma-responses. *BMC ...*, 8, 1–8. Retrieved from <http://www.biomedcentral.com/1471-2202/5/13>
- Herrmann, C. S., & Mecklinger, A. (2001). Gamma activity in human EEG is related to highspeed memory comparisons during object selective attention. *Visual Cognition*, 8 (3-5), 593–608.
- Herrmann, C. S., Munk, M. H. J., & Engel, A. K. (2004). Cognitive functions of gamma-band activity: memory match and utilization. *Trends in cognitive sciences*, 8(8), 347–55. doi:10.1016/j.tics.2004.06.006
- Ivry, R. B., & Keele, S. W. (1989). Timing functions of the cerebellum. *Journal of cognitive neuroscience*, 1(2), 136–52. doi:10.1162/jocn.1989.1.2.136
- Jasper, H. H., & Andrews, H. L. (1936). Human brain rhythms: I. Recording techniques and preliminary results. *The Journal of General Psychology*, 14(1), 98–126.
- Jensen, O., Kaiser, J., & Lachaux, J.-P. (2007). Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory. *Trends in neurosciences*, 30(7), 317–24. doi:10.1016/j.tins.2007.05.001
- Johnsrude, I. S., Penhune, V. B., & Zatorre, R. J. (2000). Functional specificity in the right human auditory cortex for perceiving pitch direction. *Brain : a journal of neurology*, 123, 155–163. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10611129>
- Johnsrude, I. S., Zatorre, R. J., Milner, B. A., & Evans, A. C. (1997). Left-hemisphere specialization for the processing of acoustic transients, 8(7), 1761–1765.
- Jokeit, H., & Makeig, S. (1994). Different event-related patterns of gamma-band power in brain waves of fast- and slow-reacting subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(14), 6339–43. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=44197&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

- Jung-Beeman, M., Bowden, E. M., Haberman, J., Frymiare, J. L., Arambel-Liu, S., Greenblatt, R., ... Kounios, J. (2004). Neural activity when people solve verbal problems with insight. *PLoS biology*, 2(4), E97. doi:10.1371/journal.pbio.0020097
- Kaas, J., & Hackett, T. (1999). "What" and "where" processing in auditory cortex. *Nature neuroscience*, 2(12), 1045–7. doi:10.1038/15967
- Kaas, J., & Hackett, T. (2000). Subdivisions of auditory cortex and processing streams in primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(22), 11793–9. doi:10.1073/pnas.97.22.11793
- Kaiser, J., Birbaumer, N., & Lutzenberger, W. (2001). Event-related beta desynchronization indicates timing of response selection in a delayed-response paradigm in humans. *Neuroscience letters*, 312(3), 149–52. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11602332>
- Kaiser, J., Birbaumer, N., & Lutzenberger, W. (2002). Magnetic oscillatory responses to lateralization changes of natural and artificial sounds in humans, 15.
- Kaiser, J., Heidegger, T., & Lutzenberger, W. (2008). Behavioral relevance of gamma-band activity for short-term memory-based auditory decision-making. *The European journal of neuroscience*, 27(12), 3322–8. doi:10.1111/j.1460-9568.2008.06290.x
- Kaiser, J., Heidegger, T., Wibrall, M., Altmann, C. F., & Lutzenberger, W. (2007). Alpha synchronization during auditory spatial short-term memory. *Neuroreport*, 18(11), 1129–32. doi:10.1097/WNR.0b013e32821c553b
- Kaiser, J., Heidegger, T., Wibrall, M., Altmann, C. F., & Lutzenberger, W. (2008). Distinct gamma-band components reflect the short-term memory maintenance of different sound lateralization angles. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 18(10), 2286–95. doi:10.1093/cercor/bhm251
- Kaiser, J., Hertrich, I., Ackermann, H., & Lutzenberger, W. (2006). Gamma-band activity over early sensory areas predicts detection of changes in audiovisual speech stimuli. *NeuroImage*, 30(4), 1376–82. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.10.042
- Kaiser, J., & Lutzenberger, W. (2003). Induced gamma-band activity and human brain function. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 9(6), 475–84. doi:10.1177/1073858403259137
- Kaiser, J., & Lutzenberger, W. (2005). Human gamma-band activity: a window to cognitive processing. *Neuroreport*, 16(3), 207–11. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15706221>
- Kaiser, J., Lutzenberger, W., Ackermann, H., & Birbaumer, N. (2002). Dynamics of gamma-band activity induced by auditory pattern changes in humans. *Cerebral cortex (New*

- York, N.Y. : 1991), 12(2), 212–21. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11739268>
- Kaiser, J., Lutzenberger, W., Decker, C., Wibrall, M., & Rahm, B. (2009). Task- and performance-related modulation of domain-specific auditory short-term memory representations in the gamma-band. *NeuroImage*, 46(4), 1127–36. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.03.011
- Kaiser, J., Lutzenberger, W., Preissl, H., Ackermann, H., & Birbaumer, N. (2000). Right-hemisphere dominance for the processing of sound-source lateralization. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 20(17), 6631–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10964968>
- Kaiser, J., Rahm, B., & Lutzenberger, W. (2009a). Temporal dynamics of stimulus-specific gamma-band activity components during auditory short-term memory. *NeuroImage*, 44(1), 257–64. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.08.018
- Kaiser, J., Rahm, B., & Lutzenberger, W. (2009b). Temporal dynamics of stimulus-specific gamma-band activity components during auditory short-term memory. *Neuroimage*. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.08.018
- Kaiser, J., Ripper, B., Birbaumer, N., & Lutzenberger, W. (2003). Dynamics of gamma-band activity in human magnetoencephalogram during auditory pattern working memory. *NeuroImage*, 20(2), 816–27. doi:10.1016/S1053-8119(03)00350-1
- Kaiser, J., Walker, F., Leiberg, S., & Lutzenberger, W. (2005). Cortical oscillatory activity during spatial echoic memory. *The European journal of neuroscience*, 21(2), 587–90. doi:10.1111/j.1460-9568.2005.03867.x
- Kimura, D. (1964). Left-right differences in the perception of melodies. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 16(April 1963), 355–358. Retrieved from <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17470216408416391>
- Kirschen, M. P., Chen, S. H. A., Schraedley-Desmond, P., & Desmond, J. E. (2005). Load- and practice-dependent increases in cerebro-cerebellar activation in verbal working memory: an fMRI study. *NeuroImage*, 24(2), 462–72. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.08.036
- Kirschen, M. P., Davis-Ratner, M. S., Milner, M. W., Chen, S. H. A., Schraedley-Desmond, P., Fisher, P. G., & Desmond, J. E. (2008). Verbal memory impairments in children after cerebellar tumor resection. *Behavioural neurology*, 20(1-2), 39–53. doi:10.3233/BEN-2008-0216

- Klimesch, W., Sauseng, P., & Hanslmayr, S. (2007). EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain research reviews*, 53(1), 63–88. doi:10.1016/j.brainresrev.2006.06.003
- Koldovsky, Z., Tichavsky, P., & Oja, E. (2006). Efficient variant of algorithm FastICA for independent component analysis attaining the Cramér-Rao lower bound. *Neural Networks, IEEE ...*, 17(5), 1265–1277. Retrieved from http://ieeexplore.ieee.org/xpls/abs_all.jsp?arnumber=1687935
- Larson, E., & Lee, A. K. C. (2013). The cortical dynamics underlying effective switching of auditory spatial attention. *NeuroImage*, 64, 365–70. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.09.006
- Lee, A. K. C., Rajaram, S., Xia, J., Bharadwaj, H., Larson, E., Hämäläinen, M. S., & Shinn-Cunningham, B. G. (2013). Auditory Selective Attention Reveals Preparatory Activity in Different Cortical Regions for Selection Based on Source Location and Source Pitch. *Frontiers in Neuroscience*, 6(January), 1–9. doi:10.3389/fnins.2012.00190
- Lenz, D., Krauel, K., Schadow, J., Baving, L., Duzel, E., & Herrmann, C. S. (2008). Enhanced gamma-band activity in ADHD patients lacks correlation with memory performance found in healthy children. *Brain research*, 1235, 117–32. doi:10.1016/j.brainres.2008.06.023
- Lenz, D., Schadow, J., Thaerig, S., Busch, N. a, & Herrmann, C. S. (2007). What's that sound? Matches with auditory long-term memory induce gamma activity in human EEG. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 64(1), 31–8. doi:10.1016/j.ijpsycho.2006.07.008
- Lewald, J. (2005). Auditives Orientieren im Raum und seine Störungen, in: Karnath, H.-O.; Thier, P. (Hrsg.), Neuropsychologie (p. 763 (185–195)). Tübingen.
- Lindner, M., Vicente, R., Priesemann, V., & Wibral, M. (2011). TRENTOOL: A Matlab open source toolbox to analyse information flow in time series data with transfer entropy. *BMC Neuroscience*, 12(1), 119. doi:10.1186/1471-2202-12-119
- Liu, X., Wang, S., Yianni, J., Nandi, D., Bain, P. G., Gregory, R., ... Aziz, T. Z. (2008). The sensory and motor representation of synchronized oscillations in the globus pallidus in patients with primary dystonia. *Brain : a journal of neurology*, 131(Pt 6), 1562–73. doi:10.1093/brain/awn083
- Luck, S. J., & Vogel, E. K. (1997). The capacity of visual working memory for features and conjunctions. *Nature*, 390(6657), 279–81. doi:10.1038/36846
- Luethke, L. E., Krubitzer, L. a, & Kaas, J. H. (1988). Cortical connections of electrophysiologically and architectonically defined subdivisions of auditory cortex in

- squirrels. *The Journal of comparative neurology*, 268(2), 181–203.
doi:10.1002/cne.902680205
- Lutzenberger, W., Ripper, B., Busse, L., Birbaumer, N., & Kaiser, J. (2002). Dynamics of gamma-band activity during an audiospatial working memory task in humans. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 22(13), 5630–8. doi:20026570
- Maris, E., & Oostenveld, R. (2007). Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *Journal of neuroscience methods*, 164(1), 177–90. doi:10.1016/j.jneumeth.2007.03.024
- Martinkauppi, S., Rämä, P., Aronen, H. J., Korvenoja, a, & Carlson, S. (2000). Working memory of auditory localization. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 10(9), 889–98. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12745846>
- Martinovic, J., Gruber, T., & Müller, M. M. (2007). Induced gamma band responses predict recognition delays during object identification. *Journal of cognitive neuroscience*, 19(6), 921–34. doi:10.1162/jocn.2007.19.6.921
- Melloni, L., Schwiedrzik, C. M., Wibral, M., Rodriguez, E., & Singer, W. (2009). Response to: Yuval-Greenberg et al., “Transient Induced Gamma-Band Response in EEG as a Manifestation of Miniature Saccades.” *Neuron*, 62(1), 8–10; author reply 10–12. doi:10.1016/j.neuron.2009.04.002
- Middlebrooks, J. (2002). Auditory space processing: here, there or everywhere? *Nature neuroscience*, 5(9), 9–11. Retrieved from <http://www.nature.com/neuro/journal/v5/n9/abs/nn0902-824.html>
- Miller, G. a. (1956). The magical number seven, plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychological review*, 63, 81–97. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8022966>
- Mishkin, M., Ungerleider, L., & Macko, K. (1983). Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *Trends in neurosciences*, 414–417. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/016622368390190X>
- Mishra, J., Martinez, A., Sejnowski, T. J., & Hillyard, S. a. (2007). Early cross-modal interactions in auditory and visual cortex underlie a sound-induced visual illusion. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(15), 4120–31. doi:10.1523/JNEUROSCI.4912-06.2007
- Moore, B. C. J. (2003). *An Introduction to the Psychology of Hearing*. (B. C. J. Moore, Ed.)*Boston Academic Press* (5th ed., Vol. 3, p. 413). Academic Press. Retrieved from <http://books.google.com/books?id=tkbOivKH2HkC&pgis=1>

- Morel, A., Garraghty, P. E., & Kaas, J. H. (1993). Tonotopic organization, architectonic fields, and connections of auditory cortex in macaque monkeys. *The Journal of comparative neurology*, 335(3), 437–59. doi:10.1002/cne.903350312
- Morosan, P., Rademacher, J., Schleicher, A., Amunts, K., Schormann, T., & Zilles, K. (2001). Human primary auditory cortex: cytoarchitectonic subdivisions and mapping into a spatial reference system. *NeuroImage*, 13(4), 684–701. doi:10.1006/nimg.2000.0715
- Musiek, F. E., & Baran, J. a. (1986). Neuroanatomy, neurophysiology, and central auditory assessment. Part I: Brain stem. *Ear and hearing*, 7(4), 207–19. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3743912>
- Neuper, C., & Pfurtscheller, G. (2001). Event-related dynamics of cortical rhythms: frequency-specific features and functional correlates. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 43(1), 41–58. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11742684>
- Oberauer, K. (2002). Access to information in working memory: Exploring the focus of attention. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 28(3), 411–421. doi:10.1037//0278-7393.28.3.411
- Ohla, K., Busch, N. a, & Herrmann, C. S. (2007). Early electrophysiological markers of visual awareness in the human brain. *NeuroImage*, 37(4), 1329–37. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.06.010
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., & Schoffelen, J.-M. (2011). FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Computational intelligence and neuroscience*, 2011, 156869. doi:10.1155/2011/156869
- Osipova, D., Hermes, D., & Jensen, O. (2008). Gamma power is phase-locked to posterior alpha activity. *PloS one*, 3(12), e3990. doi:10.1371/journal.pone.0003990
- Pandya, D., Karol, E., & Heilbronn, D. (1971). The topographical distribution of interhemispheric projections in the corpus callosum of the rhesus monkey. *Brain research*, 32, 31–43. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0006899371901533>
- Pantev, C., Hoke, M., & Lehnertz, K. (1988). Tonotopic organization of the human auditory cortex revealed by transient auditory evoked magnetic fields. *Electroencephalography ...*, 160–170. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0013469488902118>

- Pell, M. D., & Baum, S. R. (1997). Unilateral brain damage, prosodic comprehension deficits, and the acoustic cues to prosody. *Brain and language*, 57(2), 195–214. doi:10.1006/brln.1997.1736
- Pfurtscheller, G., Stancák, a, & Neuper, C. (1996). Event-related synchronization (ERS) in the alpha band--an electrophysiological correlate of cortical idling: a review. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 24(1-2), 39–46. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8978434>
- Phillips, D. P., & Irvine, D. R. (1982). Properties of single neurons in the anterior auditory field (AAF) of cat cerebral cortex. *Brain research*, 248(2), 237–44. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7139275>
- Pollok, B., & Schnitzler, A. (2010). Grundlagen und Anwendung der Magnetenzecephalographie. *Das Neuropsychologie-Labor*, 32(2), 109–121. doi:10.1016/j.neulab.2010.04.003
- Rademacher, J., Morosan, P., Schleicher, A., Freund, H. J., & Zilles, K. (2001). Human primary auditory cortex in women and men. *Neuroreport*, 12(8), 1561–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11409716>
- Rademacher, J., Morosan, P., Schormann, T., Schleicher, A., Werner, C., Freund, H. J., & Zilles, K. (2001). Probabilistic mapping and volume measurement of human primary auditory cortex. *NeuroImage*, 13(4), 669–83. doi:10.1006/nimg.2000.0714
- Rauschecker, J. P. (1998). Parallel processing in the auditory cortex of primates. *Audiology and Neurotology*, 20007, 86–103. Retrieved from <http://www.karger.com/Article/Fulltext/13784>
- Rauschecker, J. P. (2012). Ventral and dorsal streams in the evolution of speech and language. *Frontiers in evolutionary neuroscience*, 4(May), 7. doi:10.3389/fnevo.2012.00007
- Rauschecker, J. P., & Scott, S. K. (2009). Maps and streams in the auditory cortex: nonhuman primates illuminate human speech processing. *Nature neuroscience*, 12(6), 718–24. doi:10.1038/nn.2331
- Rauschecker, J. P., & Tian, B. (2000). Mechanisms and streams for processing of “what” and “where” in auditory cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(22), 11800–6. doi:10.1073/pnas.97.22.11800
- Rauschecker, J. P., Tian, B., & Hauser, M. (1995). Processing of complex sounds in the macaque nonprimary auditory cortex. *Science (New York, N.Y.)*, 268(5207), 111–4. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7701330>

- Recanzone, G. H. (2000). Spatial processing in the auditory cortex of the macaque monkey. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(22), 11829–35. doi:10.1073/pnas.97.22.11829
- Rieder, M. K., & Helbling, S., Rahm, B., Polkowski, C., Wibral, M., & Kaiser, J. (2011). Anticipatory spectral activity during spatial and non-spatial auditory working memory tasks. In *18th Annual Meeting, The Cognitive Neuroscience Society (CNS), San Francisco, CA, USA*.
- Rieder, M. K., Helbling, S., Rahm, B., Polkowski, C., & Kaiser, J. (2010). The role of anticipatory oscillatory activity in auditory short-term memory. Posterpräsentation. In *40th Annual Meeting of the Society for Neuroscience in San Diego, CA, USA*.
- Rieder, M. K., Helbling, S., Rahm, B., Polkowski, C., Wibral, M., & Kaiser, J. (2011a). Antizipatorische oszillatorische Aktivität während räumlichen und nicht-räumlichen auditorischen Arbeitsgedächtnisaufgaben. Posterpräsentation (Posterpreis). In *37. Tagung, Psychologie und Gehirn, Heidelberg*.
- Rieder, M. K., Helbling, S., Rahm, B., Polkowski, C., Wibral, M., & Kaiser, J. (2011b). Anticipatory spectral activity during spatial and non-spatial auditory working memory tasks. Posterpräsentation. In *11th Annual Meeting, International Conference on Cognitive Neuroscience (ICON), Mallorca, Spain*.
- Rieder, M. K., Rahm, B., Helbling, S., Polkowski, C., & Kaiser, J. (2010). The role of anticipatory oscillatory activity in auditory short-term memory. Posterpräsentation. In *16th Annual Meeting of The Organization for Human Brain Mapping (OHBM) in Barcelona, Spanien*.
- Rieder, M. K., Rahm, B., Polkowski, C., & Kaiser, J. (2010). Antizipatorische oszillatorische Aktivität und auditorisches Kurzzeitgedächtnis. In *36. Tagung, Psychologie und Gehirn, Greifswald*.
- Rieder, M. K., Rahm, B., Williams, J. D., & Kaiser, J. (2011). Human γ -band activity and behavior. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 79(1), 39–48. doi:10.1016/j.ijpsycho.2010.08.010
- Rissman, J., & Wagner, A. D. (2012). Distributed representations in memory: insights from functional brain imaging. *Annual review of psychology*, 63, 101–28. doi:10.1146/annurev-psych-120710-100344
- Rivier, F., & Clarke, S. (1997). Cytochrome oxidase, acetylcholinesterase, and NADPH-diaphorase staining in human supratemporal and insular cortex: evidence for multiple auditory areas. *Neuroimage*, 304(6), 288–304. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811997903049>

- Romani, G., Williamson, S., & Kaufman, L. (1982). Tonotopic organization of the human auditory cortex. *Science*, 216. Retrieved from http://spin.ecn.purdue.edu/fmri/PDFLibrary/RomaniG_Science_1982_216_1339_1340.pdf
- Romanski, L. M., Bates, J. F., & Goldman-Rakic, P. S. (1999). Auditory belt and parabelt projections to the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *The Journal of comparative neurology*, 403(2), 141–57. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9886040>
- Rowe, J. B., Sakai, K., Lund, T. E., Ramsøy, T., Christensen, M. S., Baare, W. F. C., ... Passingham, R. E. (2007). Is the prefrontal cortex necessary for establishing cognitive sets? *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(48), 13303–10. doi:10.1523/JNEUROSCI.2349-07.2007
- Sakai, K., & Passingham, R. E. (2003). Prefrontal interactions reflect future task operations. *Nature neuroscience*, 6(1), 75–81. doi:10.1038/nn987
- Salenius, S., Schnitzler, A., Salmelin, R., Jousmäki, V., & Hari, R. (1997). Modulation of human cortical rolandic rhythms during natural sensorimotor tasks. *NeuroImage*, 5(3), 221–8. doi:10.1006/nimg.1997.0261
- Salmelin, R., Hämäläinen, M., Kajola, M., & Hari, R. (1995). Functional segregation of movement-related rhythmic activity in the human brain. *Neuroimage*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811985710312>
- Salmi, J., Pallesen, K. J., Neuvonen, T., Brattico, E., Korvenoja, A., Salonen, O., & Carlson, S. (2010). Cognitive and motor loops of the human cerebro-cerebellar system. *Journal of cognitive neuroscience*, 22(11), 2663–76. doi:10.1162/jocn.2009.21382
- Samson, S., & Zatorre, R. J. (1991). Recognition memory for text and melody of songs after unilateral temporal lobe lesion: evidence for dual encoding. *Journal of experimental psychology. Learning, memory, and cognition*, 17(4), 793–804. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1832437>
- Sanes, J., & Donoghue, J. (1993). Oscillations in local field potentials of the primate motor cortex during voluntary movement. *Proceedings of the National ...*, 90(May), 4470–4474. Retrieved from <http://www.pnas.org/content/90/10/4470.short>
- Schadow, J., Lenz, D., Dettler, N., Fründ, I., & Herrmann, C. S. (2009). Early gamma-band responses reflect anticipatory top-down modulation in the auditory cortex. *NeuroImage*, 47(2), 651–8. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.04.074
- Schadow, J., Lenz, D., Thaerig, S., Busch, N. a, Fründ, I., & Herrmann, C. S. (2007). Stimulus intensity affects early sensory processing: sound intensity modulates auditory

- evoked gamma-band activity in human EEG. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 65(2), 152–61. doi:10.1016/j.ijpsycho.2007.04.006
- Schnider, A., Benson, D. F., Alexander, D. N., & Schnider-Klaus, A. (1994). Non-verbal environmental sound recognition after unilateral hemispheric stroke. *Brain : a journal of neurology*, 117 (Pt 2, 281–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8186955>
- Schnitzler, A., & Gross, J. (2005). Magnetenzecephalographie (MEG), in: H. Walter (Hrsg.), *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie* (p. 432 (151–160)). Stuttgart: Schattauer Verlag.
- Schoffelen, J.-M., Oostenveld, R., & Fries, P. (2005). Neuronal coherence as a mechanism of effective corticospinal interaction. *Science (New York, N.Y.)*, 308(5718), 111–3. doi:10.1126/science.1107027
- Sederberg, P. B., Schulze-Bonhage, A., Madsen, J. R., Bromfield, E. B., Litt, B., Brandt, A., & Kahana, M. J. (2007). Gamma oscillations distinguish true from false memories. *Psychological science*, 18(11), 927–32. doi:10.1111/j.1467-9280.2007.02003.x
- Sederberg, P. B., Schulze-Bonhage, A., Madsen, J. R., Bromfield, E. B., McCarthy, D. C., Brandt, A., ... Kahana, M. J. (2007). Hippocampal and neocortical gamma oscillations predict memory formation in humans. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 17(5), 1190–6. doi:10.1093/cercor/bhl030
- Sharon, D., Hämäläinen, M., Tootell, R., Halgren, E., & Belliveau, J. (2007). The advantage of combining MEG and EEG: comparison to fMRI in focally stimulated visual cortex. *Neuroimage*, 36(4), 1225–1235. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.03.066.
- Singer, W., Engel, A. K., Kreiter, A. K., Munk, M. H., Neuenschwander, S., & Roelfsema, P. R. (1997). Neuronal assemblies: necessity, signature and detectability. *Trends in cognitive sciences*, 1(7), 252–61. doi:10.1016/S1364-6613(97)01079-6
- Studdert-Kennedy, M., & Shankweiler, D. (1970). Hemispheric specialization for speech perception. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 48(2), 579–594. Retrieved from <http://link.aip.org/link/?JASMAN/48/579/1>
- Summerfield, C., & Mangels, J. a. (2005). Functional coupling between frontal and parietal lobes during recognition memory. *Neuroreport*, 16(2), 117–22. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15671858>
- Tallon-Baudry, C., & Bertrand, O. (1999). Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends in cognitive sciences*, 3(4), 151–162. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11102663>

- Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Delpuech, C., & Pernier, J. (1996). Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual responses in human. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 16(13), 4240–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8753885>
- Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Peronnet, F., & Pernier, J. (1998). Induced gamma-band activity during the delay of a visual short-term memory task in humans. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 18(11), 4244–54. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9592102>
- Tallon-Baudry, C., Kreiter, a, & Bertrand, O. (1999). Sustained and transient oscillatory responses in the gamma and beta bands in a visual short-term memory task in humans. *Visual neuroscience*, 16(3), 449–59. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10349966>
- Tesak, J. (2005). ‚Der aphasische Symptomencomplex‘ von Carl Wernicke. Retrieved from http://schulz-kirchner.de/fileswp/tesak_wernicke.pdf
- Tesche, C. D., & Karhu, J. J. (2000). Anticipatory cerebellar responses during somatosensory omission in man. *Human brain mapping*, 9(3), 119–42. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10739364>
- Thut, G., Nietzel, A., Brandt, S. a, & Pascual-Leone, A. (2006). Alpha-band electroencephalographic activity over occipital cortex indexes visuospatial attention bias and predicts visual target detection. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(37), 9494–502. doi:10.1523/JNEUROSCI.0875-06.2006
- Tian, B., Reser, D., Durham, A., Kustov, A., & Rauschecker, J. P. (2001). Functional specialization in rhesus monkey auditory cortex. *Science (New York, N.Y.)*, 292(5515), 290–3. doi:10.1126/science.1058911
- Ungerleider, L., & Mishkin, M. (1982). Two cortical visual systems. *MIT Press: Cambridge, Massachusetts, Analysis o*(18), 549–586. Retrieved from <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Two+cortical+visual+systems#0>
- Van Veen, B. D., van Drongelen, W., Yuchtman, M., & Suzuki, a. (1997). Localization of brain electrical activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 44(9), 867–80. doi:10.1109/10.623056
- Von Economo, C., & Horn, L. (1930). Über Windungsrelief, Maße und Rindenarchitektonik der Supratemporalfläche, ihre individuellen und ihre Seitenunterschiede. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und ...*. Retrieved from <http://www.springerlink.com/index/884n2tk266922530.pdf>

- Von Economo, C., & Koskinas, G. N. (1925). Die cytoarchitektonik der hirnrinde der erwachsenen menschen. *Springer-Verlag*, (1895), 264–266. Retrieved from <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Die+Cytoarchitektonik+der+Hirnrinde+des+Erwachsenen+Menschen#0>
- Von Steinbüchel, N., Wittmann, M., Strasburger, H., & Szélag, E. (1999). Auditory temporal-order judgement is impaired in patients with cortical lesions in posterior regions of the left hemisphere. *Neuroscience letters*, 264(1-3), 168–71. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10320041>
- Vrba, J., & Robinson, S. E. (2001). Signal processing in magnetoencephalography. *Methods (San Diego, Calif.)*, 25(2), 249–71. doi:10.1006/meth.2001.1238
- Warren, J. D., & Griffiths, T. D. (2003). Distinct mechanisms for processing spatial sequences and pitch sequences in the human auditory brain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 23(13), 5799–804. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12843284>
- Weeks, R. a, Aziz-Sultan, A., Bushara, K. O., Tian, B., Wessinger, C. M., Dang, N., ... Hallett, M. (1999). A PET study of human auditory spatial processing. *Neuroscience letters*, 262(3), 155–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21554964>
- Wessinger, C. M., VanMeter, J., Tian, B., Van Lare, J., Pekar, J., & Rauschecker, J. P. (2001). Hierarchical organization of the human auditory cortex revealed by functional magnetic resonance imaging. *Journal of cognitive neuroscience*, 13(1), 1–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11224904>
- White, T. P., Joseph, V., O'Regan, E., Head, K. E., Francis, S. T., & Liddle, P. F. (2010). Alpha-gamma interactions are disturbed in schizophrenia: a fusion of electroencephalography and functional magnetic resonance imaging. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 121(9), 1427–37. doi:10.1016/j.clinph.2010.03.024
- Wibral, M., Rahm, B., Rieder, M., Lindner, M., Vicente, R., & Kaiser, J. (2011). Transfer entropy in magnetoencephalographic data: quantifying information flow in cortical and cerebellar networks. *Progress in biophysics and molecular biology*, 105(1-2), 80–97. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2010.11.006
- Womelsdorf, T., Schoffelen, J.-M., Oostenveld, R., Singer, W., Desimone, R., Engel, A. K., & Fries, P. (2007). Modulation of neuronal interactions through neuronal synchronization. *Science (New York, N.Y.)*, 316(5831), 1609–12. doi:10.1126/science.1139597

- Woolrich, M., Hunt, L., Groves, A., & Barnes, G. (2011). MEG beamforming using Bayesian PCA for adaptive data covariance matrix regularization. *NeuroImage*, 57(4), 1466–79. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.04.041
- Wróbel, A. (2000). Beta activity: a carrier for visual attention. *Acta neurobiologiae experimentalis*, 60(2), 247–60. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10909182>
- Wróbel, A., Bekisz, M., Kublik, E., & Waleszczyk, W. (1994). 20 Hz bursting beta activity in the cortico-thalamic system of visually attending cats. *Acta neurobiologiae experimentalis*, 54(2), 95–107. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8053417>
- Wyart, V., & Tallon-Baudry, C. (2008). Neural dissociation between visual awareness and spatial attention. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(10), 2667–79. doi:10.1523/JNEUROSCI.4748-07.2008
- Yuval-Greenberg, S., Tomer, O., Keren, A. S., Nelken, I., & Deouell, L. Y. (2008). Transient induced gamma-band response in EEG as a manifestation of miniature saccades. *Neuron*, 58(3), 429–41. doi:10.1016/j.neuron.2008.03.027
- Zatorre, R. J., Bouffard, M., Ahad, P., & Belin, P. (2002). Where is “where” in the human auditory cortex? *Nature neuroscience*, 5(9), 905–9. doi:10.1038/nn904
- Zatorre, R. J., Evans, A., & Meyer, E. (1994). Neural mechanisms underlying melodic perception and memory for pitch. *The Journal of Neuroscience*, 14(April). Retrieved from <http://www.jneurosci.org/content/14/4/1908.short>
- Zhang, Y., Chen, Y., Bressler, S. L., & Ding, M. (2008). Response preparation and inhibition: the role of the cortical sensorimotor beta rhythm. *Neuroscience*, 156(1), 238–46. doi:10.1016/j.neuroscience.2008.06.061

7 Internetquellen

Brain Imaging Center (BIC), Stichwort "MEG", <http://www.bic.uni-frankfurt.de> (abgerufen am 4. Oktober 2013, 15:45 Uhr).

Fieldtrip, Stichwort "Fieldtrip-Home", Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour at the Radboud University Nijmegen, Niederlande, <http://fieldtrip.fcdonders.nl>, (abgerufen am 12. Oktober 2013, 08:37 Uhr).

Fieldtrip, Stichwort "Fieldtrip automatic artifact rejection", Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour at the Radboud University Nijmegen, Niederlande, http://fieldtrip.fcdonders.nl/tutorial/automatic_artifact_rejection, (abgerufen am 03. November 2013, 12:06, 16:08 Uhr).

Fieldtrip, Stichwort "Fieldtrip independent component analysis", Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour at the Radboud University Nijmegen, Niederlande, http://fieldtrip.fcdonders.nl/example/use_independent_component_analysis_ica_to_remove_eog_artifacts, (abgerufen am 16. November 2013, 11:15, 16:04 Uhr).

Fieldtrip, Stichwort "Fieldtrip timefrequencyanalysis multitapers", Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour at the Radboud University Nijmegen, Niederlande, <http://fieldtrip.fcdonders.nl/tutorial/timefrequencyanalysis#multitapers>, (abgerufen am 18. November 2013, 12:06 Uhr).

Fieldtrip, Stichwort "Fieldtrip timefrequencyanalysis hanning taper", Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour at the Radboud University Nijmegen, Niederlande, http://fieldtrip.fcdonders.nl/tutorial/timefrequencyanalysis#hanning_taper_fixed_window_length, (abgerufen am 18. November 2013, 12:08 Uhr).

Fieldtrip, Stichwort "Fieldtrip calculate planar gradient", Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour at the Radboud University Nijmegen, Niederlande, http://fieldtrip.fcdonders.nl/tutorial/eventrelatedaveraging#calculate_the_planar_gradient, (abgerufen am 08. November 2013, 16:10 Uhr).

Fieldtrip, Stichwort "Fieldtrip beamformer", Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour at the Radboud University Nijmegen, Niederlande, <http://fieldtrip.fcdonders.nl/tutorial/beamformer>, (abgerufen am 10. Dezember 2013, 16:12 Uhr).

Wikipedia, Stichwort "Cocktailparty-Effekt", <http://de.wikipedia.org/wiki/Cocktailparty-Effekt>, (abgerufen am 08. Oktober 2013, 11:12 Uhr).

8 Anhang

8.1 Probandeninformation: Erste Studie

8.1.1 Allgemeines Informationsblatt

Klinikum der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Institut für Medizinische Psychologie
Heinrich-Hoffmann-Str. 10
60528 Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 14.10.2009

Direktor: Prof. Dr. J. Kaiser

Tel.: 069 /6301-6302
Fax.: 069 /6301-7606

Forschungsvorhaben

***"Reizspezifische Komponenten im Gammaband und ihre Rolle für die
Repräsentation von Einzelmerkmalen und Merkmalskombinationen"***

Studie:

**Aufgabenabhängigkeit von Gammaband-Aktivität in Bezug auf räumliche
versus spektrale Merkmale akustischer Reize im Kurzzeitgedächtnis
untersucht mit Hilfe der Magnetenzephalographie bei gesunden
Probanden**

INFORMATIONSLATT

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

Wir möchten Sie bitten, an unserer wissenschaftlichen Untersuchung teilzunehmen, die sich mit der Verarbeitung von Geräuschen im Gehirn beschäftigt. Nach einer Übungsphase werden Sie entweder beurteilen müssen, ob zwei mit einem kurzen Abstand von 0.8 Sekunden aufeinander folgende Geräusche (Rauschen) die gleiche Tonhöhe hatten oder ob sie die gleiche räumliche Position hatten. Die Art der zu beantwortenden Frage wird Ihnen zu Beginn der Messung vom Studienleiter mitgeteilt. Die auditorischen Reize werden Ihnen über Kopfhörer mit einer Lautstärke von maximal 90 dB (A) dargeboten, die nicht als unangenehm empfunden wird. Von der Studie erwarten wir uns ein besseres Verständnis derjenigen kortikalen Mechanismen, die an der Gedächtnisrepräsentation von Geräuschmustern und Geräuschpositionen beteiligt sind, sowie der zeitlichen Dynamik der auftretenden Aktivierungsmuster.

Praktische Durchführung:

Das Experiment wird insgesamt etwa 2 Stunden dauern. Zur Aufzeichnung der Gehirnaktivität wird ein Magnetenzephalograph (MEG) verwendet. Hierbei handelt es sich um ein Ganzkopfsystem, welches über 275 Messeinheiten in der Lage ist, die Magnetfelder

Klinikum der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

des Gehirns zu registrieren. Diese entstehen aufgrund der elektrischen Ströme, welche bei Verarbeitungsprozessen jeglicher Art im Gehirn auftreten. Die Messeinheiten befinden sich in einer Haube, die bei der Messung den ganzen Kopf und die Ohren bedeckt. Die ideale Position wird über einen verstellbaren Sitz eingestellt.

Da es sich bei den zu messenden Magnetfeldern um Feldstärken von nur 10^{-15} bis 10^{-12} Tesla handelt (im Vergleich: das Magnetfeld der Erde beträgt 10^{-4} Tesla), ist dieses System sehr empfindlich. Aus diesem Grund befindet sich die Messeinheit in einer Abschirmkammer, die während der einzelnen Messungen geschlossen sein muss. Zudem sollten alle Metallgegenstände am Körper entfernt werden (Schmuck, Schlüssel, Gürtel, Reißverschlüsse, BHs mit Metallverschlüssen usw.). Als Bekleidung stehen OP-Kittel und -Hosen zur Verfügung. Es sind keine gesundheitlichen Risiken bekannt, die aus dem Experiment entstehen könnten.

Zu Beginn der Untersuchung werden Sie auf dem Sitz in der Abschirmkammer Platz nehmen. Um brauchbare Daten zu gewährleisten, ist es unbedingt notwendig, dass Sie sich während der Messung sehr ruhig verhalten. Das bedeutet, dass Sie sich auf dem Sitz eine möglichst bequeme Position suchen sollten, in der Sie mit dem Kopf in der Messhaube hinten Kontakt haben. Vor der Messung werden an der Nase und an den Schläfen Messspulen befestigt, die Ihre Position in der Messhaube vor und nach der Messung kontrollieren. Zusätzlich werden Ihnen noch Messelektroden an die Stirn, neben die Augen und auf die Schlüsselbeine geklebt, um die durch Augenbewegung, Blinzeln und den Herzschlag auftretenden Störungen der MEG-Messung aufzuzeichnen.

Zur MEG-Untersuchung erhalten Sie noch eine detaillierte mündliche Aufklärung.

Weitere allgemeine Hinweise

Die Teilnahme an der Untersuchung ist freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne dass Ihnen Nachteile daraus entstehen davon zurücktreten. Dies gilt auch nachdem Sie die Einverständniserklärung unterschrieben haben. Der Sie untersuchende Studienleiter behält sich vor, Ihre Teilnahme aus bestimmten Gründen vorzeitig zu beenden.

Wir wollen Sie auch darüber informieren, dass die Ethikkommission diese wissenschaftliche Untersuchung geprüft hat und zustimmend bewertete. Die Verantwortung für die Untersuchung liegt aber beim Leiter, Prof. Dr. Jochen Kaiser.

Ansprechpartner: Prof. Dr. Jochen Kaiser, Tel. 069/63016302

8.1.2 Versuchsanleitung Match – Erste Seite

VERSUCHSANLEITUNG MATCH

Bei diesem Versuch geht es um akustische Wahrnehmung. Es wird Ihnen nach einem kurzen Rauschen ein erster akustischer Reiz dargeboten, daraufhin hören Sie ein weiteres kurzes Rauschen und einen zweiten akustischen Reiz.

Insgesamt wird Ihnen diese Abfolge pro Durchgang 96-mal dargeboten, wobei jeweils 32 Wiederholungen einen Abschnitt darstellen.

Ihre Aufgabe ist es eine Übereinstimmung des ersten und zweiten Reizes zu erkennen, wobei es je nach Aufgabenabschnitt unterschiedliche Kriterien für die Übereinstimmung gibt.

In einem dieser Aufgabenabschnitte, der mit der Ansage „**Richtung**“ angekündigt wird, sollen die zwei aufeinander folgenden akustischen Reize danach beurteilt werden, ob sie aus der gleichen Richtung erklingen. Zunächst wird Ihnen ein erster Reiz aus einer bestimmten Richtung (immer von rechts, jedoch aus unterschiedlichen Winkeln) dargeboten. Merken Sie sich die Richtung. Der zweite Reiz kann sowohl identisch mit dem ersten sein, er kann aber auch weiter nach innen oder weiter nach außen abweichen. **Wenn der zweite Reiz aus der gleichen Richtung ertönt wie der erste, so heben Sie bitte Ihre Finger in der Lichtschranke an.** Geben Sie das Signal bitte zügig, machen Sie aber auch so wenig Fehler wie möglich.

Im anderen Aufgabenabschnitt, der mit der Ansage „**Tonhöhe**“ angekündigt wird, sollen die zwei aufeinander folgenden akustischen Reize danach beurteilt werden, ob sie die gleiche Tonhöhe haben. Zunächst wird Ihnen ein erster Reiz mit einer bestimmten Tonhöhe dargeboten. Merken Sie sich die Tonhöhe. Der zweite Reiz kann sowohl identisch mit dem ersten sein, er kann aber auch höher oder tiefer sein. **Wenn der zweite Reiz die gleiche Tonhöhe hat wie der erste, so heben Sie bitte Ihre Finger in der Lichtschranke an.** Geben Sie das Signal bitte zügig, machen Sie aber auch so wenig Fehler wie möglich.

8.1.3 Versuchsanleitung Non-Match – Erste Seite

VERSUCHSANLEITUNG NON-MATCH

Bei diesem Versuch geht es um akustische Wahrnehmung. Es wird Ihnen nach einem kurzen Rauschen ein erster akustischer Reiz dargeboten, daraufhin hören Sie ein weiteres kurzes Rauschen und einen zweiten akustischen Reiz.

Insgesamt wird Ihnen diese Abfolge pro Durchgang 96-mal dargeboten, wobei jeweils 32 Wiederholungen einen Abschnitt darstellen.

Ihre Aufgabe ist es einen Unterschied zwischen dem ersten und zweiten Reiz zu erkennen, wobei es je nach Aufgabenabschnitt unterschiedliche Unterscheidungskriterien gibt.

In einem dieser Aufgabenabschnitte, der mit der Ansage „**Richtung**“ angekündigt wird, sollen die zwei aufeinander folgenden akustischen Reize danach beurteilt werden, ob sie aus verschiedenen Richtungen erklingen. Zunächst wird Ihnen ein erster Reiz aus einer bestimmten Richtung (immer von rechts, jedoch aus unterschiedlichen Winkeln) dargeboten. Merken Sie sich die Richtung. Der zweite Reiz kann sowohl identisch mit dem ersten sein, er kann aber auch weiter nach innen oder weiter nach außen abweichen. **Wenn der zweite Reiz aus einer anderen Richtung ertönt wie der erste, so heben Sie bitte Ihre Finger in der Lichtschränke an.** Geben Sie das Signal bitte zügig, machen Sie aber auch so wenig Fehler wie möglich.

Im anderen Aufgabenabschnitt, der mit der Ansage „**Tonhöhe**“ angekündigt wird, sollen die zwei aufeinander folgenden akustischen Reize danach beurteilt werden, ob sie verschiedene Tonhöhen haben. Zunächst wird Ihnen ein erster Reiz mit einer bestimmten Tonhöhe dargeboten. Merken Sie sich die Tonhöhe. Der zweite Reiz kann sowohl identisch mit dem ersten sein, er kann aber auch höher oder tiefer sein. **Wenn der zweite Reiz eine andere Tonhöhe hat wie der erste, so heben Sie bitte Ihre Finger in der Lichtschränke an.** Geben Sie das Signal bitte zügig, machen Sie aber auch so wenig Fehler wie möglich.

8.1.4 Versuchsanleitung Match / Non-Match – Zweite Seite

Zwischen diesen beiden Aufgabenabschnitten von je 32 Wiederholungen, gibt es einen dritten Abschnitt von ebenfalls 32 Wiederholungen, der mit „**Nur Anhören**“ angekündigt wird. **In diesem Abschnitt hören Sie die Töne bitte nur an**, ohne dabei auf Unterschiede zu achten.

Mit welchem der beiden Aufgabenabschnitte Sie beginnen wird nach dem Zufallsprinzip festgelegt und kann sich bei jedem Durchgang ändern. Achten Sie daher auf die Ansage am Anfang jeden Abschnitts.

Je Durchgang		
Aufgabenabschnitt	Abschnitt „Nur Anhören“	Aufgabenabschnitt
<i>Je nach Ansage</i>		<i>Je nach Ansage</i>
32 Wiederholungen	32 Wiederholungen	32 Wiederholungen

Sie machen insgesamt 6 Durchgänge.

Bevor die eigentliche Studie beginnt, werden Sie die Möglichkeit haben, einige kurze Übungsdurchgänge zu absolvieren, um sich so an das Experiment und an die an Sie gestellten Anforderungen zu gewöhnen. Bei den Übungsdurchgängen erhalten Sie Feedback, das heißt Sie können das Schwierigkeitsniveau der Aufgabenstellung in etwa einschätzen.

Für die MEG-Messung ist es wichtig, dass Sie ruhig und entspannt sitzen und sich möglichst wenig bewegen. Sie sollten außerdem darauf achten, wenig zu blinzeln und wenig Augenbewegungen zu machen. Zu diesem Zweck befindet sich in Ihrem Blickfeld ein Fokussierungskreuz, bitte richten Sie Ihren Blick darauf. Zwischen den Durchgängen können Sie zu Ihrer Entspannung eine Pause machen.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

8.1.5 Einverständniserklärung

Klinikum der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Institut für Medizinische Psychologie
Heinrich-Hoffmann-Str. 10
60528 Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 14.10.2009

Direktor: Prof. Dr. J. Kaiser
Tel.: 069 /6301-6302
Fax.: 069 /6301-7606

Forschungsvorhaben

***"Reizspezifische Komponenten im Gammaband und ihre Rolle für die
Repräsentation von Einzelmerkmalen und Merkmalskombinationen"***

Studie:

**Aufgabenabhängigkeit von Gammaband-Aktivität in Bezug auf räumliche
versus spektrale Merkmale akustischer Reize im Kurzzeitgedächtnis
untersucht mit Hilfe der Magnetenzephalographie bei gesunden
Probanden**

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich mich zur Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie einverstanden. Ich wurde sowohl schriftlich als auch mündlich umfassend über den Zweck der Studie und die Vorgehensweise informiert. Ich habe darüber hinaus den Text der Probandeninformation und dieser Einverständniserklärung gelesen und verstanden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit Fragen zu stellen.

Ich bin darüber informiert, dass meine Teilnahme an der Studie freiwillig ist. Ich kann jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, meine Teilnahme widerrufen, ohne dass mir hieraus Nachteile entstehen.

Datenschutz:

Die Untersuchungsergebnisse werden statistisch ausgewertet und in anonymer Form veröffentlicht. Bei allen Untersuchungen werden die erhobenen Daten mit einem Code, der aus den letzten beiden Buchstaben des Nachnamens, den letzten beiden Buchstaben des Vornamens und dem Geburtsdatum besteht, versehen und in digitaler Form auf der Festplatte eines Rechners gemäß den Vorschriften des Datenschutzes gespeichert. Die Schlüsselliste wird vom Studienleiter bei der Untersuchung angelegt und getrennt von den erhobenen Daten unter Verschluss aufbewahrt. Die gewonnenen Daten werden pseudonymisiert und zu rein wissenschaftlichen Zwecken verwendet. Die Daten werden strikt vertraulich behandelt, und es erfolgt keine Weitergabe an Dritte.

Klinikum der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Ich bin mit der Aufzeichnung der im Rahmen der Studie an mir erhobenen Daten und ihrer anonymisierten Verwendung, z.B. für Veröffentlichungen, einverstanden.

Eine Kopie der Probandeninformation/Einverständniserklärung mit der Information zum Datenschutz habe ich erhalten.

Eine mündliche Aufklärung zur MEG-Untersuchung habe ich erhalten.

Vollständiger Name der/des Probandin/Probanden

(in Druckbuchstaben)

Ort und Datum

Unterschrift der Probandin/des Probanden

Frankfurt am Main,

Vollständiger Name des Studienleiters

(in Druckbuchstaben)

Ort und Datum

Unterschrift des Studienleiters

Frankfurt am Main,

8.2 Probandeninformation: Zweite Studie

8.2.1 Allgemeines Informationsblatt

Klinikum der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Institut für Medizinische Psychologie
Heinrich-Hoffmann-Str. 10
60528 Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 13.02.2012

Direktor: Prof. Dr. J. Kaiser

Tel.: 069 /6301-6302
Fax.: 069 /6301-7606

Forschungsvorhaben

***"Oszillatorische Aktivität während räumlichen und nicht-räumlichen
auditorischen Kurzzeitgedächtnisaufgaben"***

Studie:

**Aufgabenabhängigkeit von antizipatorischer oszillatorischer Aktivität in
Bezug auf räumliche versus spektrale Merkmale akustischer Reize im
Kurzzeitgedächtnis
untersucht mit Hilfe der Magnetenzephalographie bei gesunden
Probanden**

INFORMATIONSBLETT

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

ich möchte Sie bitten, an meiner wissenschaftlichen Untersuchung teilzunehmen, die sich mit der Verarbeitung von Geräuschen im Gehirn beschäftigt. Nach einer Übungsphase werden Sie entweder beurteilen müssen, ob zwei mit einem kurzen Abstand von 0.8 Sekunden aufeinander folgende Geräusche (Rauschen) völlig identisch waren oder ob sie zumindest die gleiche Tonhöhe oder die gleiche räumliche Position hatten. Damit Sie wissen auf welche Toneigenschaft (Tonhöhe, Tonrichtung oder beide Eigenschaften) Sie sich konzentrieren sollen, wird Ihnen auf einem Bildschirm ein Wort dargeboten das angibt auf welches Kriterium Sie achten müssen. „**Richtung**“ bedeutet dass Sie auf die räumliche Ausrichtung der akustischen Reize achten sollen. Bei dem Hinweis „**Tonhöhe**“ sollen Sie auf die Tonhöhe der Stimuli achten, wobei „**Beides**“ bedeutet dass Sie sich auf beides, die Tonrichtung sowie auf die Tonhöhe, konzentrieren sollen. Der Buchstabe „**Pause**“ symbolisiert eine Ruhephase, in der Sie die Tonsequenz hören ohne sie hinsichtlich ihrer Toneigenschaften zu bewerten. Die Antworten geben Sie bitte so schnell wie möglich indem Sie entweder mit dem **linken oder den rechten Zeigefinger eine Taste drücken**. Präzisere Informationen über das geforderte Antwortverhalten wird Ihnen zu Beginn der Messung

Klinikum der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vom Studienleiter mitgeteilt. Die auditorischen Reize werden Ihnen über Kopfhörer mit einer Lautstärke von maximal 90 dB (A) dargeboten, die nicht als unangenehm empfunden wird. Von der Studie erwarten wir uns ein besseres Verständnis derjenigen kortikalen Mechanismen, die an der Gedächtnisrepräsentation von Geräuschemustern und Geräuschpositionen beteiligt sind, sowie der zeitlichen Dynamik der auftretenden Aktivierungsmuster (im Besonderen antizipatorische Aktivitäten).

Praktische Durchführung:

Das Experiment wird insgesamt etwa 2,5 Stunden dauern. Zur Aufzeichnung der Gehirnaktivität wird ein Magnetenzephalograph (MEG) verwendet. Hierbei handelt es sich um ein Ganzkopfsystem, welches über 275 Messeinheiten in der Lage ist, die Magnetfelder des Gehirns zu registrieren. Diese entstehen aufgrund der elektrischen Ströme, welche bei Verarbeitungsprozessen jeglicher Art im Gehirn auftreten. Die Messeinheiten befinden sich in einer Haube, die bei der Messung den ganzen Kopf und die Ohren bedeckt. Die ideale Position wird über einen verstellbaren Sitz eingestellt.

Da es sich bei den zu messenden Magnetfeldern um Feldstärken von nur 10^{-15} bis 10^{-12} Tesla handelt (im Vergleich: das Magnetfeld der Erde beträgt 10^{-4} Tesla), ist dieses System sehr empfindlich. Aus diesem Grund befindet sich die Messeinheit in einer Abschirmkammer, die während der einzelnen Messungen geschlossen sein muss. Zudem sollten alle Metallgegenstände am Körper entfernt werden (Schmuck, Schlüssel, Gürtel, Reißverschlüsse, BHs mit Metallverschlüssen usw.). Als Bekleidung stehen OP-Kittel und -Hosen zur Verfügung. Es sind keine gesundheitlichen Risiken bekannt, die aus dem Experiment entstehen könnten.

Zu Beginn der Untersuchung werden Sie auf dem Sitz in der Abschirmkammer Platz nehmen. Um brauchbare Daten zu gewährleisten, ist es unbedingt notwendig, dass Sie sich während der Messung sehr ruhig verhalten. Das bedeutet, dass Sie sich auf dem Sitz eine möglichst bequeme Position suchen sollten, in der Sie mit dem Kopf in der Messhaube hinten Kontakt haben. Vor der Messung werden an der Nase und an den Schläfen Messspulen befestigt, die Ihre Position in der Messhaube vor und nach der Messung kontrollieren. Zusätzlich werden Ihnen noch Messelektroden an die Stirn, neben die Augen und auf die Schlüsselbeine geklebt, um die durch Augenbewegung, Blinzeln und den Herzschlag auftretenden Störungen der MEG-Messung aufzuzeichnen.

Zur MEG-Untersuchung erhalten Sie noch eine detaillierte mündliche Aufklärung.

Klinikum der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Weitere allgemeine Hinweise

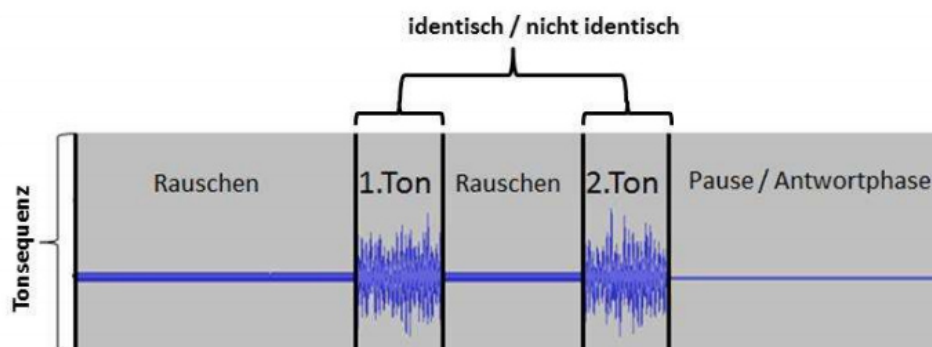
Die Teilnahme an der Untersuchung ist freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne dass Ihnen Nachteile daraus entstehen davon zurücktreten. Dies gilt auch nachdem Sie die Einverständniserklärung unterschrieben haben. Der Sie untersuchende Studienleiter behält sich vor, Ihre Teilnahme aus bestimmten Gründen vorzeitig zu beenden. Wir wollen Sie auch darüber informieren, dass die Ethikkommission diese wissenschaftliche Untersuchung geprüft hat und zustimmend bewertete. Die Verantwortung für die Untersuchung liegt aber beim Leiter, Prof. Dr. Jochen Kaiser.

Ansprechpartner: Prof. Dr. Jochen Kaiser, Tel. 069/63016302

8.2.2 Versuchsanleitung – Erste Seite

VERSUCHSANLEITUNG - randPrepLxF

Dieses Experiment testet die akustische Wahrnehmung während einer räumlich oder nicht räumlichen Kurzzeitgedächtnisaufgabe. Hierfür wird Ihnen nach einem kurzen Rauschen ein erster akustischer Reiz dargeboten, daraufhin hören Sie ein weiteres kurzes Rauschen und einen zweiten akustischen Reiz. Ihre Aufgabe wird es sein den **ersten akustischen Reiz (1.Ton) mit dem Zweiten (2.Ton) zu vergleichen**.



Diese Tonsequenz wird Ihnen pro Durchgang 64-mal dargeboten.

Ihre Aufgabe ist es nicht nur eine Übereinstimmung des ersten und zweiten akustischen Reizes zu erkennen, sondern **eine Übereinstimmung anhand 4 unterschiedlicher Kriterien** zu bewerten.

Auf welche Kriterien Sie achten müssen wird Ihnen durch das eingeblendete Wort (entweder Richtung, Tonhöhe, Beides oder Pause) symbolisiert, welches parallel zur Tondarbietung auf einem Bildschirm für 0,5 Sekunden zu sehen ist. Das Wort wird mit Beginn jeder Tonsequenz präsentiert und legt die Art der zu bearbeitenden Aufgabe fest.

Bildschirmvarianten je nach Aufgabentyp	Richtung	=Vergleiche die Tonrichtung von Ton1 mit Ton2
	Tonhöhe	=Vergleiche die Tonhöhe von Ton1 mit Ton2
	Beides	=Vergleiche die Tonrichtungen und Tonhöhe von Ton1 mit Ton2
	Pause	=Töne anhören ohne einen Vergleich durchzuführen

8.2.3 Versuchsanleitung – Zweite Seite (Match mit linkem Zeigefinger)

DIE 4 VERSCHIEDENEN AUFGABEN IM DETAIL:

Richtung → Tonrichtungs- Bedingung:

Zwei aufeinander folgende akustische Reize sollen danach beurteilt werden, ob sie aus der gleichen Richtung erklingen. Zunächst wird Ihnen ein erster Reiz aus einer bestimmten Richtung (immer von rechts) dargeboten. Merken Sie sich die Richtung. Der zweite Reiz kann sowohl identisch mit dem Ersten sein, er kann aber auch weiter nach innen oder weiter nach außen abweichen. **Wenn der zweite Reiz aus der gleichen Richtung ertönt wie der Erste, so drücken Sie bitte die Taste 0 mit ihrem linken Zeigefinger.** Ist die Tonrichtung der beiden Vergleichsreize unterschiedlich, so drücken Sie bitte die Taste 1 mit dem rechten Zeigefinger. Geben Sie das Signal bitte zügig, machen Sie aber auch so wenig Fehler wie möglich.

Tonhöhe → Tonhöhen- Bedingung:

Zwei aufeinander folgende akustische Reize sollen danach beurteilt werden, ob sie die gleiche Tonhöhe haben. Zunächst wird Ihnen ein erster Reiz mit einer bestimmten Tonhöhe dargeboten. Merken Sie sich die Tonhöhe. Der zweite Reiz kann sowohl identisch mit dem ersten sein, er kann aber auch höher oder tiefer sein. **Wenn der zweite Reiz die gleiche Tonhöhe hat wie der Erste, so drücken Sie bitte die Taste 0 mit ihrem linken Zeigefinger.** Ist die Tonhöhe der beiden Vergleichsreize unterschiedlich, so drücken Sie bitte die Taste 1 mit dem rechten Zeigefinger. Geben Sie das Signal bitte zügig, machen Sie aber auch so wenig Fehler wie möglich.

Beides → Beides- Bedingung:

Zwei aufeinander folgende akustische Reize sollen danach beurteilt werden, ob sie die gleiche Tonhöhe sowie die gleiche Tonrichtung haben. Zunächst wird Ihnen ein erster Reiz mit einer bestimmten Tonhöhe und Tonrichtung dargeboten. Merken Sie sich die Tonhöhe sowie die Tonrichtung. Der zweite Reiz kann sowohl identisch mit dem ersten sein, er kann aber auch in der Tonhöhe und/oder in der Tonrichtung abweichen. **Wenn der zweite Reiz die gleiche Tonhöhe sowie die gleiche Tonrichtung hat wie der erste, so drücken Sie bitte die Taste 0 mit ihrem linken Zeigefinger.** Sind die beiden Vergleichsreize nicht komplett identisch drücken Sie bitte die Taste 1 mit dem rechten Zeigefinger. Geben Sie das Signal bitte zügig, machen Sie aber auch so wenig Fehler wie möglich.

Pause → Pause-Bedingung:

Dies bedeutet dass Sie die **Töne nicht vergleichen** müssen sondern die Töne nur anhören (passiv wahrnehmen) ohne sich auf die Unterschiede der Tonrichtung oder Tonhöhe zu konzentrieren. Bitte halten sie die Fixierung auf die Mitte des Bildschirms trotzdem bei. Obwohl sie bei diesem Durchlauf **keine Aufgabe** haben, drücken Sie bitte nach Ablauf der Tonpräsentation mit ihrem **linken Zeigefinger auf die Taste 0.**

(Um das Antwortverhalten auszubalancieren wird Ihnen nach ca. der Hälfte der Messzeit vom Versuchsleiter mitgeteilt, dass Sie nun bei der Pause-Bedingung mit dem **rechten Zeigefinger auf die Taste 1 drücken** sollen.)

→ Die Abfolge der Wörter, bzw. des Kriteriums der zu bearbeitenden Aufgabe, erscheint in zufälliger Reihenfolge.

8.2.4 Versuchsanleitung – Zweite Seite(Match mit rechtem Zeigefinger)

DIE 4 VERSCHIEDENEN AUFGABEN IM DETAIL:

Richtung →Tonrichtungs- Bedingung:

Zwei aufeinander folgende akustische Reize sollen danach beurteilt werden, ob sie aus der gleichen Richtung erklingen. Zunächst wird Ihnen ein erster Reiz aus einer bestimmten Richtung (immer von rechts) dargeboten. Merken Sie sich die Richtung. Der zweite Reiz kann sowohl identisch mit dem Ersten sein, er kann aber auch weiter nach innen oder weiter nach außen abweichen. **Wenn der zweite Reiz aus der gleichen Richtung ertönt wie der Erste, so drücken Sie bitte die Taste 1 mit ihrem rechten Zeigefinger.** Ist die Tonrichtung der beiden Vergleichsreize unterschiedlich, so drücken Sie bitte die Taste 0 mit dem linken Zeigefinger. Geben Sie das Signal bitte zügig, machen Sie aber auch so wenig Fehler wie möglich.

Tonhöhe →Tonhöhen- Bedingung:

Zwei aufeinander folgende akustische Reize sollen danach beurteilt werden, ob sie die gleiche Tonhöhe haben. Zunächst wird Ihnen ein erster Reiz mit einer bestimmten Tonhöhe dargeboten. Merken Sie sich die Tonhöhe. Der zweite Reiz kann sowohl identisch mit dem ersten sein, er kann aber auch höher oder tiefer sein. **Wenn der zweite Reiz die gleiche Tonhöhe hat wie der Erste, so drücken Sie bitte die Taste 1 mit ihrem rechten Zeigefinger.** Ist die Tonhöhe der beiden Vergleichsreize unterschiedlich, so drücken Sie bitte die Taste 0 mit dem linken Zeigefinger. Geben Sie das Signal bitte zügig, machen Sie aber auch so wenig Fehler wie möglich.

Beides →Beides- Bedingung:

Zwei aufeinander folgende akustische Reize sollen danach beurteilt werden, ob sie die gleiche Tonhöhe sowie die gleiche Tonrichtung haben. Zunächst wird Ihnen ein erster Reiz mit einer bestimmten Tonhöhe und Tonrichtung dargeboten. Merken Sie sich die Tonhöhe sowie die Tonrichtung. Der zweite Reiz kann sowohl identisch mit dem ersten sein, er kann aber auch in der Tonhöhe und/oder in der Tonrichtung abweichen. **Wenn der zweite Reiz die gleiche Tonhöhe sowie die gleiche Tonrichtung hat wie der erste, so drücken Sie bitte die Taste 1 mit ihrem rechten Zeigefinger.** Sind die beiden Vergleichsreize nicht komplett identisch drücken Sie bitte die Taste 0 mit dem linken Zeigefinger. Geben Sie das Signal bitte zügig, machen Sie aber auch so wenig Fehler wie möglich.

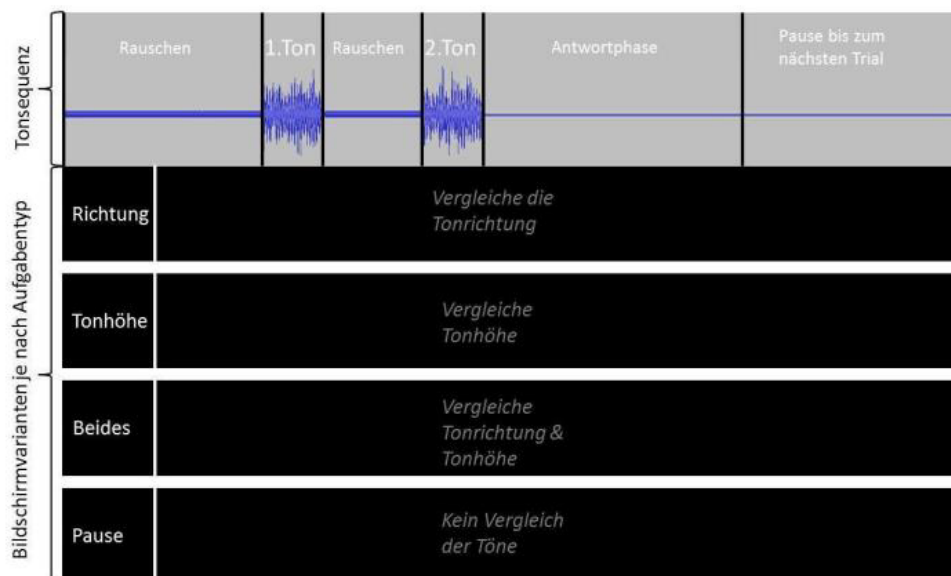
Pause →Pause-Bedingung:

Dies bedeutet dass Sie die **Töne nicht vergleichen** müssen sondern die Töne nur anhören (passiv wahrnehmen) ohne sich auf die Unterschiede der Tonrichtung oder Tonhöhe zu konzentrieren. Bitte halten sie die Fixierung auf die Mitte des Bildschirms trotzdem bei. Obwohl sie bei diesem Durchlauf **keine Aufgabe** haben, drücken Sie bitte nach Ablauf der Tonpräsentation mit ihrem **rechten Zeigefinger auf die Taste 1.**

(Um das Antwortverhalten auszubalancieren wird Ihnen nach ca. der Hälfte der Messzeit vom Versuchsleiter mitgeteilt, dass Sie nun bei der Pause-Bedingung mit dem **linken Zeigefinger auf die Taste 0 drücken** sollen.)

8.2.5 Versuchsanleitung – Dritte Seite

- Die Abfolge der Wörter, bzw. des Kriteriums der zu bearbeitenden Aufgabe, erscheint in zufälliger Reihenfolge.
- Bitte beachten Sie dass sich auch das irrelevante Tonmerkmal während einer Aufgabe ändern kann, dies ist jedoch zu ignorieren! Bsp.: Es liegt eine Übereinstimmung vor wenn Sie auf die Tonhöhe achten sollen und diese zwischen den beiden Vergleichstönen gleich bleibt, obwohl sich die Tonrichtung geändert hat!!!!



ANTWORTVERHALTEN UND FEEDBACK:

Die **Wörter stellen gleichzeitig den Fixationspunkt da**, sobald diese verschwinden ist der Bildschirm komplett schwarz, richten Sie bitte trotzdem während der kompletten Aufgabenbearbeitung Ihren Blick in die Mitte des Bildschirms und schauen nicht umher!

Antworten Sie bitte so schnell wie möglich nachdem der 2te Vergleichston dargeboten wurde. Für die Entscheidung **„Übereinstimmung“ / „keine Übereinstimmung“** haben Sie nur 1,5 Sekunden Zeit! Zu spät gegebene Antworten werden als „Falsch!“ gewertet.

Die Antworten werden gegeben indem Sie entweder mit dem **linken oder den rechten Zeigefinger eine Taste drücken**. Manchmal kann es passieren, dass Sie in dem Moment, in dem Sie drücken, schon wissen, dass Sie gerade die falsche Antwort geben. Bitte korrigieren Sie dann sofort Ihre Antwort, indem Sie die andere Taste drücken.

Ausnahme ist hierbei die Pause-Bedingung, bei der Sie nur die vom Versuchsleiter vorgegebene Taste drücken sollen.

8.2.6 Versuchsanleitung – Vierte Seite (Match mit linkem Zeigefinger)

IM MEG:

Für die MEG-Messung ist es wichtig, dass Sie ruhig und entspannt sitzen und sich möglichst wenig bewegen. Sie sollten außerdem darauf achten, wenig zu blinzeln und wenig Augenbewegungen zu machen. Zu diesem Zweck fokussieren Sie Ihren Blick bitte auf das eingeblendete Wort bzw. auf die Mitte des Bildschirms. Zwischen den Durchgängen können Sie zu Ihrer Entspannung eine Pause machen und blinzeln, der Kopf sollte jedoch immer in der gleichen Position bleiben.

WICHTIG:

- **Fixieren** Sie bitte während des gesamten Experiments mit den Augen immer auf das dargebotene **Wort** bzw. nach verschwinden des Wortes auf die Mitte des Bildschirms und bewegen Sie sich so wenig wie möglich.
- Versuchen Sie erst zu **Blinzeln** nachdem Sie eine Antwort gegeben haben.
- Antworten Sie bitte **sorgfältig** und zügig, jedoch nicht überhastet.
- **Stimmen die zu beachtenden Tonmerkmale überein**, drücken Sie bitte so schnell wie möglich mit dem **linken Zeigefinger** die Taste 0.
- Sind die zu beachtenden Tonmerkmale **nicht identisch**, drücken Sie bitte mit dem **rechten Zeigefinger** die Taste 1.
- Konzentrieren Sie sich nur auf das Merkmal des Tons das Ihnen durch das eingeblendete Wort vorgegeben wird.
- Bitte **stellen Sie Fragen**, falls irgendetwas unklar sein sollte oder Sie sich nicht sicher sind, ob Sie die Aufgabe richtig durchführen. Es gibt genug Zeit für Übungen und offene Fragen um sicherzugehen, dass Sie gut arbeiten.

ÜBUNGSDURCHGÄNGE:

Es folgt nun ein kurzer Übungsdurchgang, um sich an das Experiment und an die an Sie gestellten Anforderungen zu gewöhnen (Dauer etwa 2 min).

HAUPTEXPERIMENT:

Jeder Durchgang besteht aus 64 Tonsequenzen und dauert ca. 6 Minuten.
10 Durchgänge sollen im MEG durchgeführt werden.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

8.2.7 Versuchsanleitung – Vierte Seite (Match mit rechtem Zeigefinger)

IM MEG:

Für die MEG-Messung ist es wichtig, dass Sie ruhig und entspannt sitzen und sich möglichst wenig bewegen. Sie sollten außerdem darauf achten, wenig zu blinzeln und wenig Augenbewegungen zu machen. Zu diesem Zweck fokussieren Sie Ihren Blick bitte auf das eingeblendete Wort bzw. auf die Mitte des Bildschirms. Zwischen den Durchgängen können Sie zu Ihrer Entspannung eine Pause machen und blinzeln, der Kopf sollte jedoch immer in der gleichen Position bleiben.

WICHTIG:

- **Fixieren** Sie bitte während des gesamten Experiments mit den Augen immer auf das dargebotene **Wort** bzw. nach verschwinden des Wortes auf die Mitte des Bildschirms und bewegen Sie sich so wenig wie möglich.
- Versuchen Sie erst zu **Blinzeln** nachdem Sie eine Antwort gegeben haben.
- Antworten Sie bitte **sorgfältig** und zügig, jedoch nicht überhastet.
- **Stimmen die zu beachtenden Tonmerkmale überein**, drücken Sie bitte so schnell wie möglich mit dem **rechten Zeigefinger** die Taste 1.
- Sind die zu beachtenden Tonmerkmale **nicht identisch**, drücken Sie bitte mit dem **linken Zeigefinger** die Taste 0.
- Konzentrieren Sie sich nur auf das Merkmal des Tons das Ihnen durch das eingeblendete Wort vorgegeben wird.
- Bitte **stellen Sie Fragen**, falls irgendetwas unklar sein sollte oder Sie sich nicht sicher sind, ob Sie die Aufgabe richtig durchführen. Es gibt genug Zeit für Übungen und offene Fragen um sicherzugehen, dass Sie gut arbeiten.

ÜBUNGSDURCHGÄNGE:

Es folgt nun ein kurzer Übungsdurchgang, um sich an das Experiment und an die an Sie gestellten Anforderungen zu gewöhnen (Dauer etwa 2 min).

HAUPTEXPERIMENT:

Jeder Durchgang besteht aus 64 Tonsequenzen und dauert ca. 6 Minuten. 10 Durchgänge sollen im MEG durchgeführt werden.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

8.2.8 Einverständniserklärung

Klinikum der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Institut für Medizinische Psychologie
Heinrich-Hoffmann-Str. 10
60528 Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 13.02.2012

Direktor: Prof. Dr. J. Kaiser
Tel.: 069 /6301-6302
Fax.: 069 /6301-7606

Forschungsvorhaben

***"Oszillatorische Aktivität während räumlichen und nicht-räumlichen
auditorischen Kurzzeitgedächtnisaufgaben"***

Studie:

**Aufgabenabhängigkeit von antizipatorischer oszillatorischer Aktivität in
Bezug auf räumliche versus spektrale Merkmale akustischer Reize im
Kurzzeitgedächtnis
untersucht mit Hilfe der Magnetenzephalographie bei gesunden
Probanden**

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich mich zur Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie einverstanden. Ich wurde sowohl schriftlich als auch mündlich umfassend über den Zweck der Studie und die Vorgehensweise informiert. Ich habe darüber hinaus den Text der Probandeninformation und dieser Einverständniserklärung gelesen und verstanden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit Fragen zu stellen.

Ich bin darüber informiert, dass meine Teilnahme an der Studie freiwillig ist. Ich kann jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, meine Teilnahme widerrufen, ohne dass mir hieraus Nachteile entstehen.

Datenschutz:

Die Untersuchungsergebnisse werden statistisch ausgewertet und in anonymer Form veröffentlicht. Bei allen Untersuchungen werden die erhobenen Daten mit einem Code, der aus den letzten drei Buchstaben des Nachnamens, den letzten drei Buchstaben des Vornamens und dem Geburtsdatum besteht, versehen und in digitaler Form auf der Festplatte eines Rechners gemäß den Vorschriften des Datenschutzes gespeichert. Die Schlüsselliste wird vom Studienleiter bei der Untersuchung angelegt und getrennt von den erhobenen Daten unter Verschluss aufbewahrt. Die gewonnenen Daten werden pseudonymisiert und zu rein wissenschaftlichen Zwecken verwendet. Die Daten werden strikt vertraulich behandelt, und es erfolgt keine Weitergabe an Dritte.

Klinikum der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Ich bin mit der Aufzeichnung der im Rahmen der Studie an mir erhobenen Daten und ihrer anonymisierten Verwendung, z.B. für Veröffentlichungen, einverstanden.

Eine Kopie der Probandeninformation/Einverständniserklärung mit der Information zum Datenschutz habe ich erhalten.

Eine mündliche Aufklärung zur MEG-Untersuchung habe ich erhalten.

Vollständiger Name der/des Probandin/Probanden

(in Druckbuchstaben)

Ort und Datum

Unterschrift der Probandin/des Probanden

Frankfurt am Main,

Vollständiger Name des Studienleiters

(in Druckbuchstaben)

Ort und Datum

Unterschrift des Studienleiters

Frankfurt am Main,

8.2.9 Fragebogen

Wahrnehmung während der Durchführung des Experiments:

Vorname:

Nachname:

Hatten Sie den Eindruck dass die drei aktiven Bedingungen „Richtung“, „Tonhöhe“ und „Beides“ unterschiedlich schwer zu bearbeiten waren?

Zog eine der drei aktiven Bedingungen mehr Aufmerksamkeit auf sich im Vergleich zu den Anderen?

Hatten Sie eine visuelle Vorstellung der Töne? Haben Sie z.B. das Gefühl gehabt Sie schauen in die Richtung aus der Ihnen der Ton präsentiert wurde, bzw. sich vorgestellt den Tönen hinterher zu schauen? Beschreiben Sie ihre Wahrnehmung (schriftlich oder gerne auch Skizze)!

Haben Sie das Gefühl eine bestimmte Taktik entwickelt zu haben um die Aufgaben leichter bearbeiten zu können?

Sonstige Anmerkungen:

Ist Ihnen irgendetwas aufgefallen was eventuell wichtig sein könnte? Sie können hierfür gerne den Versuchsleiter vorab fragen!

Vielen Dank!

8.2.9.1 Auswertung der ersten Frage des Fragebogens:

empfundene Aufgabenschwierigkeit				
Proband	einfach	mittel	schwer	gleich schwer
1	BEID	FREQ	LAT	
2	FREQ	BEID	LAT	
3	BEID	/	/	LAT / FREQ
4	BEID	FREQ	LAT	
5	BEID	LAT	FREQ	
6	BEID	/	/	LAT / FREQ
7	FREQ	BEID	LAT	
8	FREQ	BEID	LAT	
9	BEID	/	/	LAT / FREQ
10	LAT	/	/	BEID / FREQ
11	FREQ	BEID	LAT	
12	FREQ	BEID	LAT	
13	BEID	/	/	LAT / FREQ
14	/	/	/	LAT / FREQ / BEIDES
15	/	/	/	LAT / FREQ / BEIDES

Tabelle 8.1: Auswertung der empfundenen Aufgabenschwierigkeiten

Nach der MEG-Messung gab jeder Proband im Fragebogen seine Einschätzung der eigens empfundenen Aufgabenschwierigkeiten an.

8.3 Probandeninformation: MRT / (fMRT)-Messung

8.3.1 Allgemeiner Aufklärungsbogen

Klinikum der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Institut für Medizinische Psychologie
Heinrich-Hoffmann-Str. 10
60528 Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 13.11.2012

Direktor: Prof. Dr. J. Kaiser
Tel.: 069 / 6301-6302
Fax.: 069 / 6301-7606

Forschungsvorhaben

*"Oszillatorische Aktivität während räumlichen und nicht-räumlichen auditorischen
Kurzzeitgedächtnisaufgaben"*

Studie

**"Aufgabenabhängigkeit von antizipatorischer oszillatorischer Aktivität in Bezug auf
räumliche versus spektrale Merkmale akustischer Reize im Kurzzeitgedächtnis"**

Aufklärungsbogen für die Teilnahme an Studien mit der Magnetresonanztomographie (MRT)

1. Magnetresonanztomographie

Die **Magnetresonanztomographie (MRT)** ist ein Verfahren, bei dem ohne ionisierende Strahlung oder radioaktive Kontrastmittel Schnittbilder des Gehirns erstellt werden können. Das Untersuchungsgerät, der Kernspintomograph, besteht aus einem starken Magneten (3 Tesla) und einer Hochfrequenz Sende- und Empfangseinheit. Es werden Radiowellen (123 MHz) in den Körper gesendet, der daraufhin Signale aussendet, die von Antennen empfangen werden. Ein Computer berechnet daraus Bilder des Körpers. Je nach Einstellung verschiedener Bildgebungsparameter können Bilder mit verschiedenen Kontrasten erzeugt werden, die unterschiedliche Aspekte der Hirnanatomie und der Hirnphysiologie verschieden gut darstellen.

1.1 Anatomische Magnetresonanztomographie

Bei der **anatomischen MRT** werden räumliche Variationen bestimmter Gewebeparameter, wie z.B. der Spindichte, der magnetischen Relaxationszeiten und der Diffusionskonstanten ausgenutzt, um Kontraste zu erzielen und somit die Hirnanatomie mit einer möglichst hohen räumlichen Auflösung darstellen zu können

Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

1.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

*Bei der **funktionellen MRT** wird die Tatsache ausgenutzt, dass aktive Hirnbereiche stärker durchblutet werden als nicht aktivierte. Während der Proband im Tomographen eine Aufgabe durchführt, wird eine Zeitserie von speziell gewichteten MR-Bildern aufgenommen, die gegenüber Änderungen des Sauerstoffgehaltes im Blut oder des Blutflusses empfindlich sind. Durch statistische Analyse werden diejenigen Hirnareale identifiziert, die als Antwort auf die durchgeführte Aufgabe eine signifikante Signaländerung zeigen.*

2. Ablauf der Untersuchung

Die Studie wird an einem Hochfeld (3 Tesla) Magnetresonanz-Tomographen der Firma Siemens (Magnetom Allegra oder Magnetom Trio) durchgeführt. Sie liegen während der Untersuchung auf einer Liege. Der Kopf wird in einer helmartigen Vorrichtung, der Kopfspule, gelagert. *Eventuell werden noch Vorrichtungen zur Präsentation verschiedener Reize eingesetzt (z.B. eine Videobrille zur Präsentation visueller oder ein Kopfhörer zur Präsentation akustischer Reize), oder Vorrichtungen zur Übermittlung Ihrer Reaktionen auf bestimmte Reize (z.B. per Knopfdruck).* Sie bekommen einen Alarmball in die Hand und werden in die Bohrung des Magneten (Durchmesser ca. 60 cm) hinein gefahren. In Abhängigkeit von der Studie werden von Ihrem Kopf anatomische Bilder mit verschiedenen Kontrasten oder funktionelle Bilderserien aufgenommen. Im Falle anatomischer Bildgebung müssen Sie einfach nur möglichst ruhig liegen, weil Bewegungen Bildstörungen verursachen. *Für funktionelle Bildgebung werden Ihnen bestimmte Reize präsentiert. In jedem Fall werden Sie von dem Versuchsdurchführenden genau unterrichtet, um welche Art von Bildgebung es sich handelt und was Sie gegebenenfalls beachten müssen.* Während der Messung sind sehr laute Klopfgeräusche zu hören und Vibrationen zu spüren. Diese rühren von schnellen elektrischen Schaltungen der Gradientenspulen her, die für die Bildgebung benötigt werden. Um die wahrgenommene Lautstärke zu dämpfen, bekommen Sie Ohrstöpsel und Schaumstoffkissen an die Ohren. Im Falle irgendeiner unangenehmen Empfindung drücken Sie bitte sofort den Alarmball in Ihrer Hand. Die Untersuchung wird dann sofort abgebrochen.

3. Einschränkungen für die MRT

Auf magnetisierbare Metalle wirken im Magnetfeld starke Kräfte, außerdem können in leitfähigen Materialien Wirbelströme induziert werden, die zu einer Erwärmung führen. Daher müssen Sie vor Betreten des Magnetraumes **alle metallischen oder magnetischen Gegenstände ablegen**, wie z.B. **Geld, Uhren, Kugelschreiber, Schlüssel, Brille, Schmuck, Gürtel, Handy, Scheckkarten**. Der Durchführende der Studie wird aus Sicherheitsgründen mit Ihnen vor Betreten des Magnetraumes einen entsprechenden Fragebogen durchgehen.

- Um mögliche Risiken zu vermeiden, dürfen sich in und an Ihrem Körper keine elektronischen Geräte (z. B. **Herzschrittmacher, Insulinpumpe, Neurostimulator, Hörhilfen**) und Metallteile (z. B. **Spirale, Haarspangen, Metallprothese, Gefäßclips, Schrauben, Drähte, Metallsplitter, Zahnersatz, Zahnsplangen**) befinden.

Klinikum der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

- Auch **Tätowierungen, Piercings, Make-Up** und **weiche Kontaktlinsen** können ein Problem darstellen.

- Um jegliches Risiko einer Schädigung des Ungeborenen auszuschließen sollten **Schwangere grundsätzlich nicht teilnehmen**.

- Bei Probanden mit **Platzangst** kann der Aufenthalt in der Magnettröhre Beklemmungsgefühle auslösen. Falls Sie wissen, dass Sie an Platzangst leiden, sollten Sie an der Studie **nicht teilnehmen**.

Falls bei Ihnen einer oder mehrere der genannten Ausschlussgründe zutreffen, so informieren Sie bitte den Studienleiter **rechtzeitig vor dem Messtermin**. Bitte wählen Sie **bequeme und für klimatisierte Räume geeignete Kleidung**, die nach Möglichkeit **kein Metall** enthält (Jeans stellen in der Regel kein Problem dar).

4. Wichtiger Hinweis

Die im Rahmen der MRT Studie erhobenen Datensätze dienen ausschließlich wissenschaftlichen Zwecken und sind **nicht** für klinische Diagnostik optimiert. Die Wissenschaftler und das Personal, die die Experimente durchführen, sind **nicht** qualifiziert, klinische Diagnosen aufgrund der gemessenen Daten zu erstellen. Die aufgenommenen Gehirndaten werden somit **nicht** für medizinische Zwecke verwendet. Die Versuchsleitung trägt daher **keine** Verantwortung für ein eventuelles Nicht-Erkennen eines potentiellen medizinischen Problems. Trotzdem bleibt eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit, dass eine potentielle Auffälligkeit in der Gehirnstruktur festgestellt werden könnte. In diesem Fall werden die Versuchsleiter die Daten an einen qualifizierten medizinischen Experten (in der Regel einen Neurologen oder Neuroradiologen) weiterleiten. Für den Fall, dass der qualifizierte medizinische Experte die beobachtete Auffälligkeit für medizinisch relevant erachtet, werden Sie benachrichtigt. In diesem Fall liegt es bei Ihnen, nötige Folgeuntersuchungen vornehmen zu lassen.

Ansprechpartner:
Prof. Dr. J. Kaiser
Institut für Medizinische Psychologie
Heinrich-Hoffmann-Str. 10
60528 Frankfurt am Main
Tel.: 069 /6301-6302
Fax.: 069 /6301-7606

8.3.2 Einverständniserklärung

Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Institut für Medizinische Psychologie
Heinrich-Hoffmann-Str. 10
60528 Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 13.11.2012

Direktor: Prof. Dr. J. Kaiser
Tel.: 069 /6301-6302
Fax.: 069 /6301-7606

Forschungsvorhaben

*"Oszillatorische Aktivität während räumlichen und nicht-räumlichen auditorischen
Kurzzeitgedächtnisaufgaben"*

Studie

**"Aufgabenabhängigkeit von antizipatorischer oszillatorischer Aktivität in Bezug auf
räumliche versus spektrale Merkmale akustischer Reize im Kurzzeitgedächtnis"**

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich mich zur Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie einverstanden. Ich wurde sowohl schriftlich als auch mündlich umfassend über den Zweck der Studie und die Vorgehensweise informiert. Ich habe darüber hinaus den Text des **Aufklärungsbogens für die Teilnahme an Studien mit der Magnetresonanz-Tomographie (MRT)** und dieser Einverständniserklärung gelesen und verstanden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit Fragen zu stellen.

Ich bin darüber informiert, dass meine Teilnahme an der Studie **freiwillig** ist. Ich kann jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, meine Teilnahme widerrufen, ohne dass mir hieraus Nachteile entstehen.

Datenschutz:

Die Untersuchungsergebnisse werden statistisch ausgewertet und in anonymer Form veröffentlicht. Bei allen Untersuchungen werden die erhobenen Daten mit einem Code, der aus dem letzten drei Buchstaben des Vornamens, den letzten drei Buchstaben des Nachnamens sowie dem Tagesdatum des Geburtstages besteht, versehen und in digitaler Form auf der Festplatte eines Rechners gemäß den Vorschriften des Datenschutzes gespeichert. Die Schlüsselliste wird vom Studienleiter bei der Untersuchung angelegt und getrennt von den erhobenen Daten unter Verschluss aufbewahrt. Die gewonnenen Daten werden zu rein wissenschaftlichen Zwecken verwendet. Die Daten werden strikt

Klinikum der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vertraulich behandelt, und es erfolgt keine Weitergabe an Dritte.

Ich bin mit der Aufzeichnung der im Rahmen der Studie an mir erhobenen Daten und ihrer anonymisierten Verwendung, z.B. für Veröffentlichungen, einverstanden.

Eine Kopie der **Einverständniserklärung** mit der Information zum Datenschutz sowie des **Aufklärungsbogens für die Teilnahme an der anatomischen Magnetresonanz-Tomographie (MRT) Messung** habe ich erhalten.

Eine mündliche Aufklärung zur MRT-Untersuchung habe ich erhalten.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass mit potentiellen medizinischen Problemen entsprechend der Weise, wie im „**Aufklärungsbogen für die Teilnahme an Studien mit der Magnetresonanz-Tomographie (MRT)**“ festgehalten wurde, verfahren wird.

ja ☐

nein ☐

Vollständiger Name der/des Probandin/Probanden

(in Druckbuchstaben)

Ort und Datum

Unterschrift der Probandin/des Probanden

Frankfurt am Main,

Vollständiger Name des Studienleiters

(in Druckbuchstaben)

Ort und Datum

Unterschrift des Studienleiters

Frankfurt am Main,

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre hiermit ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit entsprechend den Regeln guter wissenschaftlicher Praxis selbstständig und ohne unzulässige Hilfe Dritter angefertigt habe.

Sämtliche aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sowie sämtliche von Anderen direkt oder indirekt übernommenen Daten, Techniken und Materialien sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher bei keiner anderen Hochschule zu Prüfungszwecken eingereicht.

Darmstadt, den 04.02.2014

.....
Unterschrift

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Maria Rieder
Geburtsdatum: 31.08.1983
Geburtsort: Darmstadt

Schulbildung:

08/1993 – 06/2002 Justus-Liebig-Schule, Gymnasium Darmstadt
Allgemeine Hochschulreife

Studium:

10/2002 bis 05/2008 **Technische Universität Darmstadt, Hochschule Darmstadt**
Studiengang: Biologie (Diplom)
Schwerpunkte: Tierphysiologie, Biochemie, Mikrobiologie

Diplomarbeit am Max-Planck-Institut für Hirnforschung, Ffm
Abteilung: Neurophysiologie
Titel: *Elektrophysiologische Untersuchungen zur aufmerksamkeitsabhängigen Modulation der Aktivität im visuellen Kortex von Katzen*
Abschluss: Diplom-Biologin (Note: sehr gut)

Promotion:

09/2008 bis 09/2013 **Institut für Medizinische Psychologie, Frankfurt**
Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Bereich Neurowissenschaften

Aktuell:

seit 09/2013 **Fertigstellung der Promotion**
Dissertation: *Magnetenzephalographie – Studien zu antizipatorischen Aktivitäten im auditorischen Kurzzeitgedächtnis*

Publikationen /Wissenschaftliche Tätigkeiten

Veröffentlichungen:

Rieder, M. K., Rahm, B., Williams, J. D., & Kaiser, J. (2011). Human γ -band activity and behavior. *International Journal of Psychophysiology*, 79(1), 39–48.
doi:10.1016/j.ijpsycho.2010.08.010

Wibral, M., Rahm, B., **Rieder, M.**, Lindner, M., Vicente, R., & Kaiser, J. (2011). Transfer entropy in magnetoencephalographic data: quantifying information flow in cortical and cerebellar networks. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 105(1-2), 80–97.
doi:10.1016/j.pbiomolbio.2010.11.006

In preparation (2014): Anticipatory gamma-band activity during auditory short-term memory

Posterpräsentationen auf wissenschaftlichen Tagungen:

Rieder, M. K., & Helbling, S., Rahm, B., Polkowski, C., Wibral, M., & Kaiser, J. (2011). Anticipatory spectral activity during spatial and non-spatial auditory working memory tasks. In *18th Annual Meeting, The Cognitive Neuroscience Society (CNS), San Francisco, CA, USA*.

Rieder, M. K., Helbling, S., Rahm, B., Polkowski, C., & Kaiser, J. (2010). The role of anticipatory oscillatory activity in auditory short-term memory. Posterpräsentation. In *40th Annual Meeting of the Society for Neuroscience in San Diego, CA, USA*.

Rieder, M. K., Helbling, S., Rahm, B., Polkowski, C., Wibral, M., & Kaiser, J. (2011a). Antizipatorische oszillatorische Aktivität während räumlichen und nicht-räumlichen auditorischen Arbeitsgedächtnisaufgaben. Posterpräsentation (Posterpreis). In *37. Tagung, Psychologie und Gehirn, Heidelberg*. → **Posterpreis**

Rieder, M. K., Helbling, S., Rahm, B., Polkowski, C., Wibral, M., & Kaiser, J. (2011b). Anticipatory spectral activity during spatial and non-spatial auditory working memory tasks. Posterpräsentation. In *11th Annual Meeting, International Conference on Cognitive Neuroscience (ICON), Mallorca, Spain*.

Rieder, M. K., Rahm, B., Helbling, S., Polkowski, C., & Kaiser, J. (2010). The role of anticipatory oscillatory activity in auditory short-term memory. Posterpräsentation. In *16th Annual Meeting of The Organization for Human Brain Mapping (OHBM) in Barcelona, Spanien*.

Rieder, M. K., Rahm, B., Polkowski, C., & Kaiser, J. (2010). Antizipatorische oszillatorische Aktivität und auditorisches Kurzzeitgedächtnis. In *36. Tagung, Psychologie und Gehirn, Greifswald*.

Workshops:

- 02/2013 **"Alpha Workshop", Ernst-Strüngmann Institut, Frankfurt**
Tätigkeit: Analysemethoden und aktuelle Befunde der Alpha/Gamma-Oszillationen
- 06/2012 **"FieldTrip Workshop", Ernst-Strüngmann Institut, Frankfurt**
Tätigkeit: Signalanalyse (Ereignis korrelierte Potenziale, Zeit-Frequenz-Analysen), Statistik (parametrisch und nicht-parametrisch), Anwendung der Matlab basierten FieldTrip-Toolbox
- 05/2009 **"Advanced data analysis and source modeling of EEG and MEG data"**
Donders Centre for Cognitive Neuroimaging, Nijmegen
Tätigkeit: Datenanalyse mit Analysesoftware (Matlab, FieldTrip, BESA), Sensor- und Quellenmodellierung
- 10/2008 **"Autumn School 2008: Magnetoencephalography"**
Universität Tübingen und MEG-Center, Tübingen
Tätigkeit: Grundlagen der Magnetenzecephalographie (Aufbau des Geräts, Datenakquisition, statistische und spektrale Datenanalyse)

Nebentätigkeit:

- 02/2009 - 09/2013 **Technische Dokumentation und Auftragsabwicklung**
Firma: Elektrasoft – Elektrotechnik und Software,
Frankfurt Abteilung: Vertrieb und Service